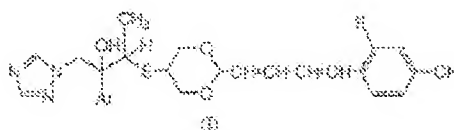


# TRIAZOLE ANTIFUNGAL AGENT

Publication number: JP2001348384 (A) Also published as:  
 Publication date: 2001-12-18 JP3240129 (B1)  
 Inventor(s): KONOSU TOSHIYUKI, OIDA SADAQ, MORI MAKOTO, UCHIDA  
 TAKUYA, OYA SATORU, NAKAGAWA AKIHIKO +  
 Applicant(s): SANKYO CO +  
 Classification:  
 - International: C07D405/12; A61K31/4196; A61P31/00; C07D405/00;  
 A61K31/4196; A61P31/00; (IPC1-7): A61K31/4196, C07D405/12;  
 A61P31/00; C07M7/00; C07M9/00  
 - European:  
 Application numbers: JP20000272451 20000908  
 Priority number(s): JP20000272451 20000908, JP19990255702 19990909;  
 JP20000103826 20000405

## Abstract of JP 2001348384 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a triazole which has excellent antifungal activity. SOLUTION: The objective triazoles are represented by formula (i) or pharmaceutically acceptable ester derivatives or their pharmaceutically acceptable salts and the crystals of these compounds.



-----  
 Data supplied from the *espacenet* database --- Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-348384

(P2001-348384A)

(43) 公開日 平成13年12月18日 (2001. 12. 18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 405/12		C 0 7 D 405/12	4 C 0 6 3
A 6 1 P 31/00		A 6 1 P 31/00	4 C 0 8 6
// A 6 1 K 31/4196		A 6 1 K 31/4196	
C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	
9:00		9:00	
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 33 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-272451(P2000-272451)

(22) 出願日 平成12年9月8日(2000.9.8)

(31) 優先権主張番号 特願平11-255702

(32) 優先日 平成11年9月9日(1999.9.9)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2000-103826(P2000-103826)

(32) 優先日 平成12年4月5日(2000.4.5)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 鴻巣 俊之

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 老田 貞夫

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

最終頁に続く

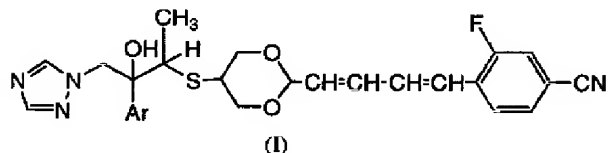
(54) 【発明の名称】 トリアゾール抗真菌剤

(57) 【要約】

【課題】優れた抗真菌活性を有するトリアゾール化合物を提供する。

【解決手段】式 (I)

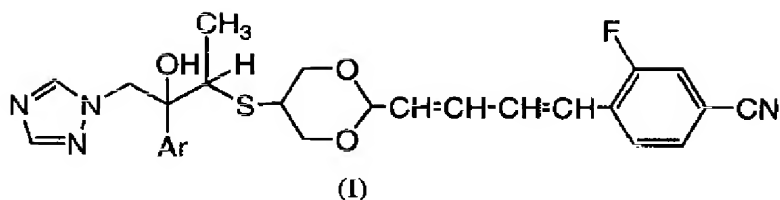
【化1】



で表わされる化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩及び該化合物の結晶。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)



〔式中、Arはフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す。）を示す。〕で表わされる化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩。

【請求項2】請求項1において、Arが2,4-ジフルオロフェニル基又は2-フルオロフェニル基である化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩。

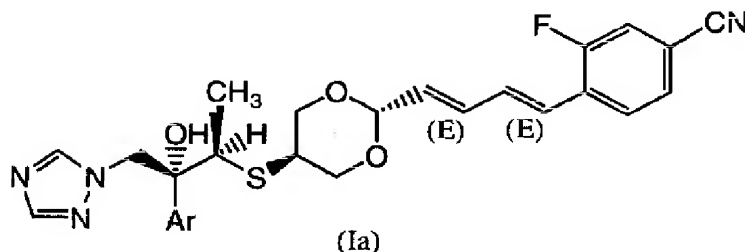
【化1】

物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩。

【請求項3】請求項1において、Arが2,4-ジフルオロフェニル基である化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩。

【請求項4】請求項1において、一般式(Ia)

【化2】



〔式中、Arはフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す。）を示す。〕で表される化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩。

【請求項5】(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエン-1-イル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩。

【請求項6】(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエン-1-イル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの結晶。

【請求項7】請求項6に記載された結晶において、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔d=3.14, 3.39, 3.71, 3.75, 4.21, 4.88, 5.28, 5.42, 5.89, 5.95, 6.79, 6.86, 8.03, 8.41オングストロームに主ピークを示す結晶。

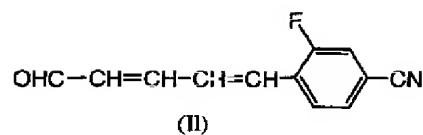
【請求項8】請求項6に記載された結晶において、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔d=3.62, 3.96, 4.54, 4.59, 4.79, 4.91, 5.32, 5.4

8, 6.18, 7.99, 15.93オングストロームに主ピークを示す結晶。

【請求項9】請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか一項に記載された化合物、薬理上許容されるエステル誘導体、薬理上許容される塩又は結晶を有効成分として含有する医薬。

【請求項10】式(II)

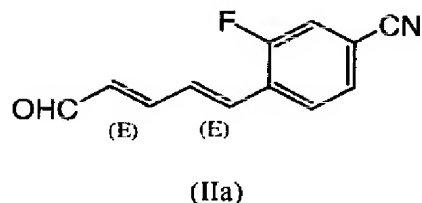
【化3】



で表される化合物又はそのアセタール誘導体。

【請求項11】請求項10において、式(IIa)

【化4】



で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗真菌活性を有するトリアゾール化合物及び該化合物の製造中間体

に関する。

【0002】

【従来の技術】特開平8-33350号公報及び特開平11-80135号公報には、抗真菌活性を示し、本発明のトリアゾール化合物と同一の基本骨格を有するトリアゾール化合物が記載されている。

【0003】

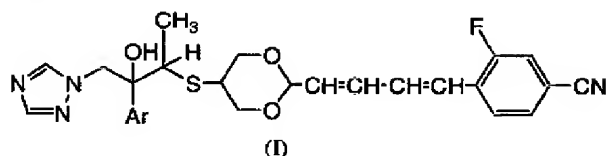
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は更に優れた抗真菌剤を見出すべく鋭意検討した結果、本発明の一般式(I)で表される化合物(以下、「化合物(I)」という。)が上記文献に記載された化合物と比較して優れた抗真菌活性等を有し真菌感染症の治療又は予防剤として有用であること、及び式(II)で表される化合物(以下、「化合物(II)」という。)が化合物(I)の製造中間体として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1)一般式(I)

【0005】

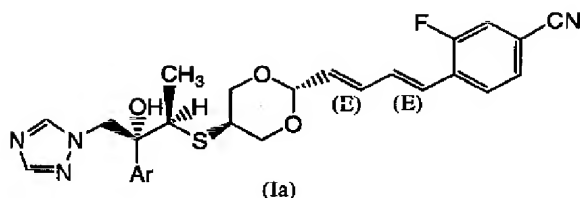
【化5】



[式中、Arはフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基(該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す。)を示す。]で表わされる化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩、(2)(1)において、Arが2,4-ジフルオロフェニル基又は2-フルオロフェニル基である化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩、(3)(1)において、Arが2,4-ジフルオロフェニル基である化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩、(4)(1)において、一般式(Ia)

【0006】

【化6】



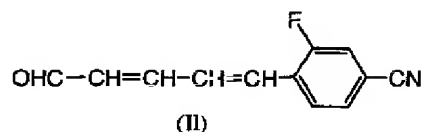
[式中、Arはフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基(該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す。)を示す。]で表わされる化合物若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれら

の薬理上許容される塩、(5)(2R,3R)-3-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエン-1-イル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(以下、「化合物(Ib)」という。)若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩、(6)(2R,3R)-3-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエン-1-イル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの結晶、(7)

(6)に記載された結晶において、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔d=3.14, 3.39, 3.71, 3.75, 4.21, 4.88, 5.28, 5.42, 5.89, 5.95, 6.79, 6.86, 8.03, 8.41オングストロームに主ピークを示す結晶、(8)(6)に記載された結晶において、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔d=3.62, 3.96, 4.54, 4.59, 4.79, 4.91, 5.32, 5.48, 6.18, 7.99, 15.93オングストロームに主ピークを示す結晶、(9)(1)乃至(8)から選択されるいずれか一項に記載された化合物、薬理上許容されるエステル誘導体、薬理上許容される塩又は結晶を有効成分として含有する医薬、(10)式(II)

【0007】

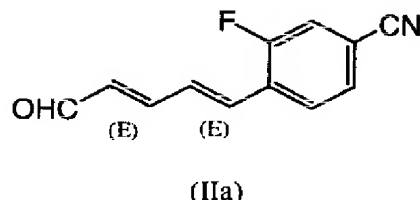
【化7】



で表される化合物又はそのアセタールエステル誘導体及び(11)(10)において、式(IIa)

【0008】

【化8】



で表される化合物に関する。

【0009】上記において「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素、塩素又は臭素原子を挙げることができ、好適にはフッ素又は塩素原子であり、最も好適にはフッ素原子である。

【0010】Arとしては、例えば、フェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、ジブromoフェニル、

クロロフェニル、フルオロフェニル、ブロモフェニル、トリフルオロフェニル、トリクロロフェニル、トリブロモフェニル、(トリフルオロメチル)フェニル、ビス(トリフルオロメチル)フェニル、トリス(トリフルオロメチル)フェニル、フルオロー(トリフルオロメチル)フェニル、クロロー(トリフルオロメチル)フェニル等を挙げることができる。Arとして好適には1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、更に好適には1又は2個のフッ素原子で置換されたフェニル基であり、より更に好適には、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル又は2, 5-ジフルオロフェニル基であり、より更に特に好適には、2-フルオロフェニル又は2, 4-ジフルオロフェニル基であり、最も好適には2, 4-ジフルオロフェニル基である。

【0011】本発明の化合物(I)には、立体異性体及び幾何異性体が存在する。具体的には、化合物(I)は分子内に2つの不斉炭素原子を有するので、各々がR配置又はS配置である光学異性体が存在する。これらのうち、好適には、各々がともにR配置のものである。これらの光学異性体は、一般的な光学分割の手法により分割でき、あるいは不斉合成の手法によって両対掌体を得ることができる。また、これらの光学異性体は、分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いることによって分離することができる。

【0012】また、化合物(I)は、2,5-ジ置換-1,3-ジオキサン環を有するので、その2位及び5位の置換基がシス又はトランスの配置である立体異性体が存在する。これらのうち、好適には、トランス異性体である。これらのシスおよびトランス異性体は分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いることによって分離することができる。

【0013】更に、化合物(I)は、2個の二重結合を有するので、それぞれが(E)又は(Z)配置である幾何異性体が存在する。これらのうち、好適には、各々がともに(E)配置の異性体である。これらの幾何異性体は分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いることによって分離することができる。

【0014】本発明は、上記の各々の異性体又は二以上の異性体の混合物を包含する。

【0015】これらの異性体のうち、最も好適な異性体は、式(Ia)で表される異性体である。

【0016】化合物(I)の「薬理上許容されるエステル誘導体」とは、ヒト又は動物体内で加水分解等の化学的若しくは生物学的方法により開裂しもとの化合物又はその塩を生成する基によって化合物(I)の水酸基が保護されたエステル誘導体(いわゆる「プロドラッグ」)をいい、そのようなエステル誘導体か否かは、ラットや

マウスのような実験動物に経口又は静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその塩を検出できることにより決定できる。本発明の化合物(I)は、水酸基を有するので、この官能基において薬理上許容されるエステル誘導体に導くことができる。そのような薬理上許容されるエステル誘導体としては、例えば、水酸基中の水素原子がアシル基で置換されたエステル誘導体を挙げることができる。

【0017】ここで、アシル基としては、例えば、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アミノアシル基又は燐酸基のような基が挙げられる。

【0018】「脂肪族アシル基」とは、炭素数1乃至20個のアルカノイル基であり、該アルカノイル基は1乃至3個の多重結合を有していてもよい。このような基として、例えば、炭素数1乃至20個のアルキルカルボニル基、炭素数3乃至20個のアルケニルカルボニル基、炭素数3乃至20個のアルキニルカルボニル基などを挙げることができ、これらの基は、少なくとも1個の、水酸基、アルカノイルオキシ基、燐酸基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基等の置換基で置換されていてもよい。

【0019】炭素数1乃至20個のアルキルカルボニル基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル又はエイコサノイル基等が挙げられる。

【0020】炭素数3乃至20個のアルケニルカルボニル基としては、例えば、アクリノイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル又は(E)-2-メチル-2-ブタノイル基等が挙げられる。

【0021】炭素数3乃至20個のアルキニルカルボニル基としては、例えば、プロピオロイル基等が挙げられる。

【0022】「芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのような炭素数7乃至11個のアリールカルボニル基等が挙げられる。これら芳香族アシル基のアリール環は、少なくとも1個の、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい芳香族アシル基、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基(ア

ルコキシ部分は1乃至4個の炭素原子を有する)、炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル基、燐酸基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基、アルカノイルオキシアルキル基(アルキル部分は1乃至4個の炭素原子を有する)又はカルボキシ基で置換された炭素数2乃至5個のアルキル基等の置換基で置換されていてもよい。

【0023】「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニル基のような炭素数2乃至20個のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。これらアルコキシカルボニル基のアルキル部分は、炭素数1乃至4個のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、水酸基、アルカノイルオキシ基、燐酸基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基(アルコキシ部分は1乃至4個の炭素原子を有する)、炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル基、燐酸基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基又はカルボキシ基で置換された炭素数2乃至5個のアルキル基等の置換基で置換されていてもよい。「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルのような炭素数8乃至20個のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。これらアラルキルオキシカルボニル基のアリール環は、炭素数1乃至4個のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、水酸基、燐酸基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基(アルコキシ部分は1乃至4個の炭素原子を有する)、炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル基、燐酸基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基又はカルボキシ基で置換された炭素数2乃至5個のアルキル基等の置換基で置換されていてもよい。

【0024】「アミノアシル基」としては、例えば、グリシル、アラニル、ロイシル、フェニルアラニル、グルタミル、アスパラギルのようなアミノ酸基; $\beta$ -アラニル、アミノブチリル、アミノオクタノイルのような炭素数1乃至10個のアミノアルカノイル基等が挙げられる。

【0025】「燐酸基」としては、例えば、燐酸;メチル燐酸、エチル燐酸、プロピル燐酸、ブチル燐酸、デシル燐酸、オクタデシル燐酸のような、アルキル部分が1乃至20個の炭素原子を有するモノアルキル燐酸基;ジメチル燐酸、ジエチル燐酸、ジプロピル燐酸、ジブチル燐酸、ジデシル燐酸、ジオクタデシル燐酸のような、各アルキル部分が1乃至20個の炭素原子を有するジアルキル燐酸基(各アルキル部分は同一又は異なってもよい)等が挙げられる。

【0026】また、上記において、化合物(I)若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体の「薬理上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。

【0027】化合物(I)及びそのエステル誘導体は、

塩基性のトリアゾール基を有し、また、アミノアシル基を有することがあるので、酸性化合物との間で塩を形成することができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸の塩;酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸等のカルボン酸の塩;メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等のスルホン酸の塩;グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸の塩等を挙げることができる。好適には無機酸の塩又はカルボン酸の塩であり、特に好適には塩酸、硝酸、フマル酸、マレイン酸又はシュウ酸の塩である。

【0028】化合物(I)のエステル誘導体は、酸性のリン酸基又はカルボキシル基を有することがあるので、塩基性化合物との間で塩を形成することができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属の塩;カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩;アンモニウム等の無機塩;モ-オクチルアミン、ジベンジルアミン、モルフォリン、グルコサミン、フェニルグリシナルキルエステル、エチレンジアミン、メチルグルカミン、グアニジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、ジエタノールアミン、ベンジルフェネチルアミン、ピペラジン、テトラメチルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等の有機塩基の塩等を挙げることができる。

【0029】又、化合物(I)若しくはその薬理上許容されるエステル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し吸着水が付いたり水和物となる場合があり、又は他のある種の溶媒を吸収し溶媒和物となる場合があるが、そのような水和物及び溶媒和物も本発明に包含される。

【0030】本発明の化合物(Ib)の結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子(又はその集団)の規則正しい繰り返しでできている固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体とは区別される。

【0031】同じ化合物(Ib)の結晶であっても結晶化の条件によって、複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶(結晶多形)が生成することがあるが、本発明の結晶は、これらの結晶多形のいずれであってもよく、2以上の結晶多形の混合物であってもよい。

【0032】これらの化合物(Ib)の結晶としては、たとえば、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=3.14, 3.39, 3.71, 3.75, 4.21, 4.88, 5.28, 5.42, 5.89, 5.95, 6.79, 6.86, 8.03, 8.41$ オングストロームに主ピークを示す結晶又は面間隔 $d=3.62, 3.96, 4.54, 4.59, 4.79, 4.91, 5.32, 5.48, 6.18, 7.99, 15.93$ オングストロームに主ピークを示す結晶を挙げることができる。ここで、主ピークとは、回折

強度2000cps以上のピークをいう。

【0033】化合物(II)及び化合物(IIa)の アセタール誘導体とは、化合物(II)及び化合物(IIa)のアルデヒド基が式 $\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ で表される基として保護された誘導体をいう。式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示すか、あるいは $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が結合して炭素数1乃至4個のアルキレン基を示す。

【0034】上記において、「炭素数1乃至4個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル又はt-ブチル基等が挙げられ、好適にはメチル基である。

【0035】「炭素数1乃至4個のアルキレン基」としては、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン又は3-メチルトリメチレン基等が挙げられ、好適にはエチレン基である。

【0036】化合物(II)及び化合物(IIa)の アセタール誘導体として好適には、式 $\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ で表されるアセタール基の $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ がともにメチル基である誘導体である。

【0037】化合物(II)又はそのアセタール誘導体は、二重結合を2つ有するため、それぞれが(E)又は(Z)である幾何異性体が存在する。本発明は各々の異性体又は二以上の異性体の混合物を包含する。これらのうち好適には各々がともに(E)配置である、化合物(IIa)又はそのアセタール誘導体である。

【0038】化合物(II)又はそのアセタール誘導体は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し吸着水が付いたり水和物となる場合があり、又は他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような水和物や溶媒和物も本発明に包含される。

【0039】化合物(I)として好適には、 $(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2\text{-フルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (4\text{-フルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン}$

$- 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2, 3\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2, 4\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (4\text{-クロロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

であり、更に好適には $(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2\text{-フルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (4\text{-フルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}) - 2\text{-ブタノール}$

$(2R, 3R) - 3 - [ [ \text{トランス} - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4\text{-シアノ} - 2\text{-フルオロフェニル}) - 1, 3\text{-ブタジエン} - 1\text{-イル} ] - 1, 3\text{-ジオキサン} - 5\text{-イル} ] \text{チオ} ] - 2 - (2, 3\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - (1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イ}$

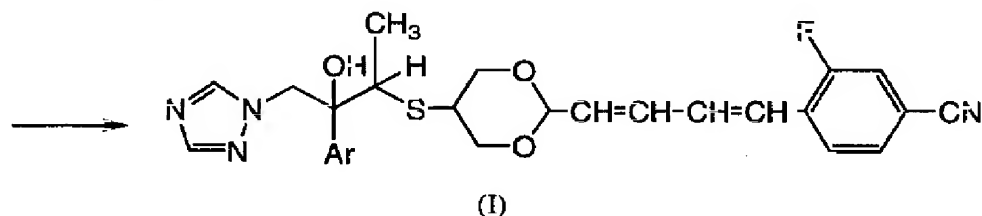
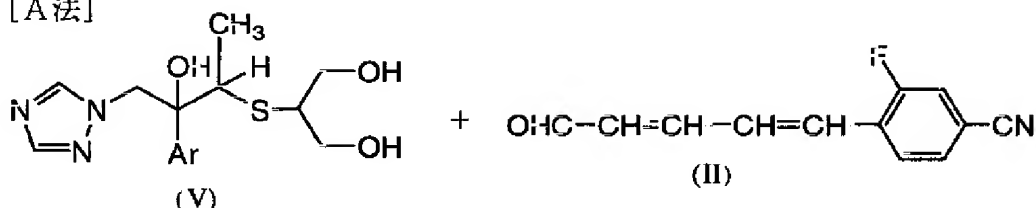
ル)-2-ブタノール

(2R, 3R)-3-[ [トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

(2R, 3R)-3-[ [トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

であり、最も好適には(2R, 3R)-3-[ [トラン

[A法]

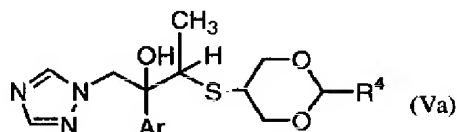


A法は、化合物(V)を化合物(II)と、不活性溶媒中、アセタール化試薬存在下で、反応で生成する水を除きながら反応させることにより達成される。

【0042】A法において、化合物(V)の代わりに化合物(V)の塩又は次式(Va)

【0043】

【化10】



(式中、Arは前述と同じ。R<sup>4</sup>は炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基を示す。)で表される化合物を原料として用いることができる。

【0044】上記R<sup>4</sup>の定義における、「炭素数1乃至6個のアルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル又はヘキシル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。

ス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールである。

【0040】

【発明実施の形態】化合物(I)は以下の[A法]として示す方法を用いて容易に製造することができる。

[A法] A法は、化合物(I)を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0041】

【化9】

【0045】「炭素数6乃至10個のアリール基」は、例えば、フェニル、インデニル又はナフチル基のような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、好適にはフェニル基である。

【0046】これらのうち、好適なR<sup>4</sup>は、フェニル基である。

【0047】化合物(V)は、特開平8-333350号に開示された方法又はそれに準ずる方法で製造することができる。化合物(Va)は、上記文献に記載された化合物(V)の製造過程において中間生成物として得ることができ、化合物(V)の塩は、酸を用いた化合物(Va)の脱保護反応によって得ることができる。

【0048】また、A法において、化合物(II)の代わりに化合物(II)のアセタール誘導体を原料として用いることもできる。

【0049】化合物(II)は、後述のB法により製造することができる。化合物(II)のアセタール誘導体は、B法の原料として化合物(IV)のアセタール誘導体を用いることにより得ることができる。

【0050】A法で使用される化合物(II)又はそのアセタール誘導体は、化合物(V)に対し0.5乃至2モル当量用いることができ、好適には0.9乃至1.2モル当量である。



【0051】A法で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類等の非プロトン性溶媒又はそれらの混合物を挙げることができる。好適にはハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、特に好適にはジクロロメタン又はテトラヒドロフランである。

【0052】A法で使用されるアセタール化試薬としては、例えば、塩化水素、硫酸、硝酸のような無機酸類；三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、臭化マグネシウム、四塩化チタン、塩化アルミニウムのようなルイス酸類；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸類；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸のようなカルボン酸類又はクロロトリメチルシラン、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルのようなシリル化試薬類を挙げることができる。好適にはスルホン酸類であり、特に好適にはp-トルエンスルホン酸である。

【0053】A法で使用されるアセタール化試薬の量は、化合物(V)に対し0.5乃至3モル当量であり、好適には1.0乃至1.4モル当量である。

【0054】反応で生成する水は、使用する溶媒との共沸や、減圧下での吸引によって除くことができるが、モレキュラシーブスのような脱水剤を用いることもできる。

【0055】反応温度は、アセタール化試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常0℃から溶媒の沸点温度の範囲であり、好適には5℃から40℃の範囲である。

【0056】反応時間は、アセタール化試薬及び溶媒の種類並びに反応温度によって異なるが、通常0.5乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

【0057】反応終了後、本反応の目的化合物(I)は、反応液を重曹水等で中和したのち、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0058】得られた化合物(I)は、必要ならば常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0059】化合物(I)の薬理上許容されるエステル誘導体は、医薬品製造化学の分野において通常使用される方法により製造することができる。特に、薬理上許容されるエステル誘導体のうち各種アシル誘導体は、水酸基のアシル化反応として通常用いられる方法により製造することができる。

【0060】このようにして得られた化合物(I)又はそのエステル誘導体は、溶媒中、薬理上許容される酸又は塩基を加えることによって薬理上許容される塩に変換することができる。

【0061】使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；ヘキサン、シクロヘキサンのような炭化水素類又はそれらの混合物を挙げることができる。

【0062】使用される酸は、薬理上許容されるものであればよく、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類；酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸のようなカルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸類を挙げることができる。好適には無機酸類又はカルボン酸類であり、特に好適には塩酸、硝酸、フマル酸、マレイン酸又はシュウ酸である。

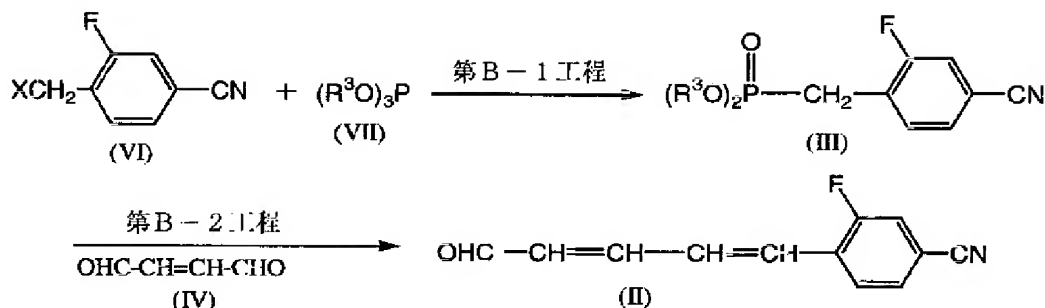
【0063】使用される塩基は、薬理上許容されるものであればよく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化カルシウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムのようなアルカリ金属炭酸塩又はアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；アンモニアなどの無機塩類；モ-オクチルアミン、ジベンジルアミン、モルフォリン、グルコサミン、フェニルグリシンアルキルエステル、エチレンジアミン、メチルグルカミン、グアニジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、ジエタノールアミン、ベンジルフエネチルアミン、ピペラジン、テトラメチルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

【0064】目的の塩は、化合物(I)又はそのエステル誘導体と酸又は塩基の溶液から通常結晶又は粉末として得られる。また、塩を含む溶液に塩を溶かさな溶媒を加えることにより沈殿物として得ることもでき、塩を含む溶液から溶媒を留去することによっても得ることができる。

〔B法〕B法は、A法の原料化合物である化合物(II)を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0065】

[B法]



B法は、4-（ハロゲン化メチル）-3-フルオロベンズニトリル〔化合物（VI）〕〔J. Med. Chem., 40巻, 2064頁（1997年）参照〕を化合物（VII）と反応させて化合物（III）を製造し、次いで、化合物（IV）と反応させることにより達成される。

【0066】上記式中、Xはハロゲン原子（好ましくは、塩素又は臭素原子である。）を示し、R<sup>3</sup>はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。

【0067】ここで、フッ素原子で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基としては、例えば、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3-フルオロプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、4-フルオロブチル、ペンチル又はヘキシル基等が挙げられる。

【0068】R<sup>3</sup>として好適には、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル又は2,2,2-トリフルオロエチル基のような1乃至3個のフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1乃至4個の1級アルキル基であり、より好適には炭素数1乃至4個の1級アルキル基であり、最も好適にはエチル基である。

【0069】第B-1工程は、溶媒中又は溶媒の非存在下で、4-（ハロゲン化メチル）-3-フルオロベンズニトリル〔化合物（VI）〕〔J. Med. Chem., 40巻, 2064頁（1997年）参照〕を化合物（VII）と加熱して、化合物（III）を製造する工程である。

【0070】化合物（VI）としては、たとえば、4-（クロロメチル）-3-フルオロベンズニトリル、4-（ブロモメチル）-3-フルオロベンズニトリル等が挙げられ、好適には4-（ブロモメチル）-3-フルオロベンズニトリルである。

【0071】化合物（VII）としては、例えば、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト、トリプロピルホスファイト、トリブチルホスファイトのような炭素数3乃至12個のトリ1級アルキルホスファイト類、

【化11】

又は、例えば、トリス（2,2,2-トリフルオロエチル）ホスファイトのような炭素数3乃至12個のトリス（フルオロ1級アルキル）ホスファイト類が挙げられ、好適には炭素数3乃至12個のトリ1級アルキルホスファイト類であり、より好適にはトリエチルホスファイトである。

【0072】化合物（VII）は、化合物（VI）に対して通常1乃至5モル当量用いることができ、好適には1乃至1.5モル当量である。

【0073】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、デカリンのような炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼン、クロロベンゼンのようなアルキル又はハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類；テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミドのようなアミド類等の非プロトン性溶媒又はそれらの混合物を挙げることができる。好適には溶媒の非存在下に行われる。

【0074】反応は、通常80℃乃至170℃で行なわれ、好適には85℃乃至150℃で行われる。

【0075】反応時間は主に反応温度や溶媒により異なるが、通常0.5乃至24時間であり、好適には1乃至3時間である。

【0076】反応終了後、減圧下で揮発性の成分、即ち過剰量の化合物（VII）、反応で生成した副生成物、および溶媒を留去すると、化合物（III）が得られる。

【0077】得られた化合物（III）はそれ以上精製することなく第B-2工程の反応に用いることができるが、必要により、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することもできる。

【0078】第B-2工程は、溶媒中、塩基の存在下、化合物（III）を化合物（IV）又はそのアセタール誘導

体と縮合反応させた後、必要に応じて脱保護反応に付して、化合物(II)又はそのアセタール誘導体を得る工程である。

【0079】化合物(IV)のアセタール誘導体とは、化合物(IV)が有する2つのアルデヒド基のうち1つが、式 $\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ で表される基として保護された誘導体という( $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前述と同じ。)。

【0080】化合物(IV)のアセタール誘導体として好適にはジメチルアセタール又はエチレンアセタールであり、最も好適には、ジメチルアセタールである。

【0081】化合物(IV)又はそのアセタール誘導体は文献公知の方法[Chem. Ber., 45巻, 1748頁(1912年)、Tetrahedron Lett., 38巻, 1121頁(1997年)、Justus Liebig's Ann. Chem., 638巻, 187頁(1960年)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1907頁(1991年)]又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

【0082】化合物(IV)又はそのアセタール誘導体は化合物(III)に対して通常0.5乃至1.5モル当量用いることができ、好適には0.9乃至1.2モル当量である。

【0083】縮合反応に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類又はそれらの混合物を挙げることができる。好適にはエーテル類であり、特に好適にはテトラヒドロフランである。

【0084】使用される塩基は、化合物(III)から活性プロトンを引き抜く塩基性があれば特に限定されない。そのような塩基としては、例えば、メチルリチウム、ブチルリチウム、フェニルリチウムのような有機リチウム類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドのような金属アルコキシド類；ジメチルナトリウムのようなアルカリ金属化されたスルホキシド類を挙げることができる。好適には有機リチウム類であり、特に好適にはブチルリチウムである。

【0085】塩基は、化合物(III)に対して通常0.9乃至1.5モル当量用いることができ、好適には1乃至1.1モル当量である。

【0086】縮合の反応温度は、主に用いる塩基の種類によって異なるが、通常-78℃乃至室温であり、好適には、-20℃乃至10℃である。

【0087】反応時間は、主に反応温度や溶媒により異なるが、通常30分乃至24時間、好適には1時間乃至3時間である。

【0088】縮合反応終了後、必要に応じて、混合物に

酸の水溶液を加え、攪拌することにより、アセタール保護基が除去されて、化合物(II)が生成する。

【0089】使用される酸は、有機合成化学で通常用いられる酸であれば特に限定されない。そのような酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸類；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸類；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸のようなカルボン酸類を挙げることができる。好適には無機酸類であり、特に好適には塩酸である。

【0090】酸の量は特に限定されないが、好適には、酸を加えた後の反応液のpHが-1乃至3を呈する量であり、特に好適には0乃至1を呈する量である。

【0091】酸処理の反応温度は通常-10乃至40℃であり、好適には0℃乃至室温である。

【0092】反応時間は主にpHと反応温度により異なるが通常0.2乃至3時間であり、好適には0.5乃至1.5時間である。

【0093】生成した化合物(II)又はそのアセタール誘導体は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

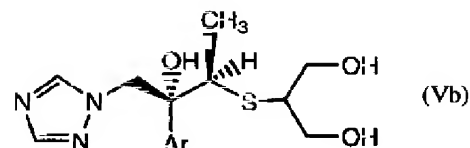
【0094】得られた化合物(II)又はそのアセタール誘導体は、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0095】なお、化合物(II)は、上述のB法その他、特開平8-333350号に記載された方法又はそれに準じる方法によっても製造することができる。

【0096】化合物(I)の異性体である化合物(Ia)は、下記式(Vb)

【0097】

【化12】



で表される化合物と化合物(IIa)を原料化合物として、上述のA法を行うことにより製造することができる。該方法は1,3-ジオキサン環上の2位及び5位にある置換基がシス又はトランスの配置である化合物の混合物を与えるが、この混合物をクロマトグラフィーに付し又は再結晶することによりトランス異性体である化合物(Ia)を単離することができる。また、A法において生成する水を減圧下で除去しながら反応を行うことにより、ジオキサン環上のトランス異性体を有利に製造することができる。

【0098】化合物(Vb)は、特開平8-33350記載の方法又はそれに準じる方法によって得られる。また、化合物(IIa)は、上述のB法において、化合物(IV)としてフマルアルデヒド＝モノジメチルアセターを用いることにより得られる。

【0099】化合物(Ib)又はその塩の結晶は、溶液の濃縮、冷却又は良溶媒と貧溶媒の混合等を行い、化合物(Ib)を過飽和状態に導くことにより製造することができる。なお、結晶の析出は、たとえば反応器中で自然に開始しうるが、種結晶の接種、超音波刺激又は反応器の表面を擦る等の機械的な刺激によって開始又は促進させることができる。

【0100】結晶化に供する化合物(Ib)としては、A法において単離した化合物又は化合物(Ib)を含む反応粗生物を用いることができる。

【0101】濃縮する方法としては、たとえば、ロータリーエバポレータ等を用いて常圧若しくは減圧下で加温しながら溶媒を蒸発させる方法等が挙げられる。

【0102】冷却する場合の温度は、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至室温である。

【0103】また、良溶媒と貧溶媒を混合する方法としては、例えば、化合物(Ib)を含む良溶媒溶液に貧溶媒を加え、必要に応じて冷却する方法等が挙げられる。

【0104】化合物(Ib)の良溶媒としては、たとえば、酢酸エチルのような酢酸エステル類；アセトン、2-ブタノールのようなケトン類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような一級アルコール類；テトラヒドロフランのような環状エーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類等を挙げることができ、これらのうち好適には、酢酸エチル、アセトン又はエタノールである。

【0105】化合物(Ib)の貧溶媒は、良溶媒として用いる溶媒によって異なるが、たとえば、石油エーテル、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルのような非環状エーテル類；トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノールのような2級又は3級アルコール類又は水等を挙げることができ、これらのうち好適には、ヘキサン、ヘプタン、ジイソプロピルエーテル、2-プロパノール又は水である。

【0106】本発明の結晶は、好適には、化合物(Ib)を含む酢酸エチル溶液にヘキサンを加え、又は、化合物(Ib)を2-プロパノール-酢酸エチル溶媒に熱時溶解し、必要に応じて冷却することにより製造される。

【0107】本発明の化合物(I)およびその薬理上許容されるエステル誘導体並びにそれらの薬理上許容され

る塩はカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、ムーコル属、ヒストプラズマ属、ブラストミセス属、コクシジオイデス属、パラコクシジオイデス属、トリコフィートン属、エビデルモフィートン属、ミクロスボルム属、マラセチア属、シュードアレシェリア属、スポロシリックス属、リノスポリジウム属、フォンセカエア属、ワングエラ属、フィアロフォラ属、エキソフィアラ属、クラドスポリウム属、アルテルナリア属、オーレオバシジウム属、カエトミウム属、クルブラリア属、ドレクスレラ属、マイコセントロスポラ属、フォマ属、ヘンダーソヌラ属、スキタリジウム属、コリネスポラ属、レプトスフェリア属、マジュレラ属、ネオテスツジナ属、セドスポリウム属、ピレノケータ属、ジオトリクム属、トリコスボロン属、クリソスポリウム属、コプリヌス属、シゾフィルム属、ニューモシスチス属、コニジオボルス属、バシジオボルス属、ペシロミセス属、ペニシリウム属、アクレモニウム属、フザリウム属、スコパリオプシス属、サッカロミセス属、セファロスポリウム属、ロボア属、リゾプス属、リゾムーコル属、アブシジア属等の真菌類等に対して優れた抗真菌活性を有するため、化合物(I)およびそのエステル誘導体並びにその薬理上許容される塩を医薬、特に抗真菌剤として使用することができる。

【0108】医薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等により経口的に、注射剤、局所投与剤、経膈剤、経皮吸収剤等により非経口的に又は吸入剤により経口若しくは経鼻的に投与することができる。

【0109】これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖類；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムの珪酸塩類；リン酸カルシウムのようなリン酸塩類；炭酸カルシウムのような炭酸塩類；硫酸カルシウムのような硫酸塩類等)、結合剤(例えば、前記のデンプン誘導体又はセルロース誘導体；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マグロゴール等)、崩壊剤(例えば、前記のデンプン誘導体又はセルロース誘導体；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン又はセルロース誘導体等)、滑沢剤(例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、

ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ビーズワックス、ゲイロウのようなワックス類；グリコール；フマル酸のようなカルボン酸類；硫酸カルシウムのような硫酸類塩；ロイシン；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸；ホウ酸；アジピン酸；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；レチノール、トコフェロール、アスコルビン酸ナトリウムのような抗酸化剤、合成ヒドロスルファイト等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、懸濁化剤（例えば、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、希釈剤、製剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン、生理食塩水、グルコース溶液、シクロデキストリン分子当たり2乃至11個のヒドロキシプロピル基を有する $\alpha$ 、 $\beta$ 、又は $\gamma$ -シクロデキスト

リン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール400等）等の添加物を用いて周知の方法で製造される。

【0110】その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日当たり下限1mg（好適には、5mg）、上限2000mg（好適には、1000mg）を、静脈内投与の場合には、1日当たり下限0.1mg（好適には0.5mg）、上限600mg（好適には、500mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

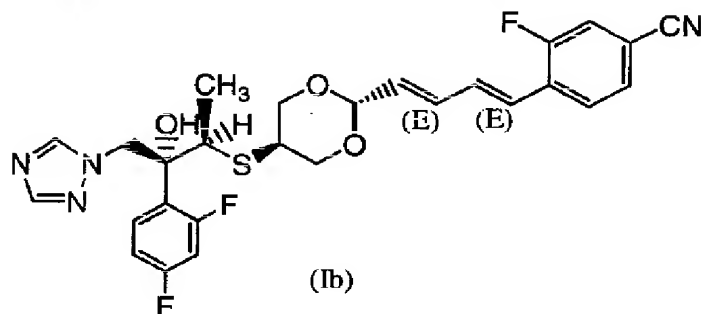
【0111】

【実施例】以下実施例、試験例、製造例及び製剤例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。

（実施例1）（2R, 3R）-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-[(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール。

【0112】

【化13】



（1）4-（ブROMOMETHYL）-3-フルオロベンズニトリル（1.5 g, 7.0 mmol）[J. Med. Chem., 40巻, 2064頁（1997年）参照]とトリエチルホスファイト（1.4 g, 8.4 mmol）の混合物を150℃で2時間加熱した。混合物を減圧下濃縮し、さらに真空ポンプで吸引しながら100℃にて1時間加熱して揮発性成分を除き、ジエチル 4-シアノ-2-フルオロベンジルホスホナート1.97 g（収率定量的）を油状物（冷凍庫中固化）として得た。得られた油状物はそれ以上精製することなく次の工程で用いた。

【0113】NMR スペクトル（270 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：1.27 (6H, t, J=7.1 Hz), 3.24 (2H, d, J=22.3 Hz), 4.00-4.05 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, td, J<sub>t</sub>=9.2 Hz, J<sub>d</sub>=2.6 Hz)。

【0114】IR スペクトル  $\nu_{\max}$  CHCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>：2237, 1262, 1054, 1029。

【0115】マスマスペクトル m/z (EI)：271(M<sup>+</sup>), 139,

109(100%), 93。

（2）（1）で得たジエチル 4-シアノ-2-フルオロベンジルホスホナート（209 mg, 0.77 mmol）の乾燥テトラヒドロフラン（4 mL）溶液を-78℃に冷却し攪拌した中へ、ブチルリチウム（ヘキサン溶液, 1.53N, 0.5 mL, 0.77 mmol）を滴下した。溶液を-78℃にてさらに30分間攪拌したのち、市販のフマルアルデヒド=モノジメチルアセタール（100 mg, 0.77 mmol）の乾燥テトラヒドロフラン（2 mL）溶液を滴下した。混合物を-78℃にてさらに2時間攪拌した後、ドライアイス浴を氷浴に替え、混合物をさらに15分間攪拌した。0.1N塩酸（3.9 mL, 0.39 mmol）を加え、混合物を氷浴中で30分、室温で1時間攪拌した。氷浴中で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、食塩水で順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、結晶性の残留物を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエ

ニル] ベンゾニトリル127 mg (収率 87 %) を淡黄色の結晶として得た。

【0116】融点174-177°C。

【0117】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.36 (1H, dd,  $J=15, 8$  Hz), 7.14 (1H, d-like,  $J=3$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.28 (1H, ddd,  $J=15, 8, 3$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.67 (1H, t,  $J=8$  Hz), 9.68 (1H, d,  $J=8$  Hz)。

【0118】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2230, 1681, 1672, 1621, 1421, 1159, 1124。

【0119】マスペクトル  $m/z$  (EI) : 201 ( $M^+$ ), 172 (100%), 158, 145。

【0120】元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FNO}$  として  
計算値: C, 71.64; H, 4.01; N, 6.96。

【0121】分析値: C, 71.84; H, 4.27; N, 6.83。

(3) (2) で得た 3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル] ベンゾニトリル (4.63 g, 23.0 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル] チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (特開平8-333350に記載; 8.73 g, 24.3 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (5.07 g, 26.7 mmol)、および乾燥テトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を室温で30分間放置した。混合物をロータリーエバポレータにて濃縮し、真空ポンプで室温にて吸引し乾燥した。得られた残渣に乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) を加えて溶かし、上記と同様に濃縮、乾燥した。同様の操作をさらに2回繰り返した後、残渣に乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) を加えて溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を撹拌している中へ注ぎ込んだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除き、得られた油状の残渣をシリカゲル (500 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で溶出して、標記目的化合物 9.35 g (収率74%) を淡黄色の無定形の固体として得た。

【0122】NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.19 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.33 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.40 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.62 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.64 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.30 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.43 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.83 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.01 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.90 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=16, 11$  Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.79 (2H, s)。

【0123】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2232,

1616, 1499, 1418, 1140。

【0124】

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 543 ( $M^+ + 1$ )。

【0125】

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$   $-76.6^\circ$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。(実施例2) 実施例1の化合物 (2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールを、2-ブタノール-酢酸エチル (9:1) 混合溶媒に熱時溶解し、混合物に超音波浴中で超音波を照射した。生じた粉末を濾取により集め、融点111乃至112°Cの結晶を得た。

【0126】本結晶の銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折パターンを図1に示す。なお、粉末X線回折パターンの縦軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度を $2\theta$ の値で示す。面間隔dは式： $2d\sin\theta = n\lambda$ において $n=1$ として算出することができる。

【0127】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2232, 1616, 1499, 1419, 1141。

(実施例3) 実施例1の化合物 (2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールを酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル:ヘキサン=1:1となるようにヘキサンを加えて再結晶を行うことにより、融点127乃至128°Cの結晶を得た。

【0128】本結晶の銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折パターンを図2に示す。なお、粉末X線回折パターンの縦軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度を $2\theta$ の値で示す。面間隔dは式： $2d\sin\theta = n\lambda$ において $n=1$ として算出することができる。

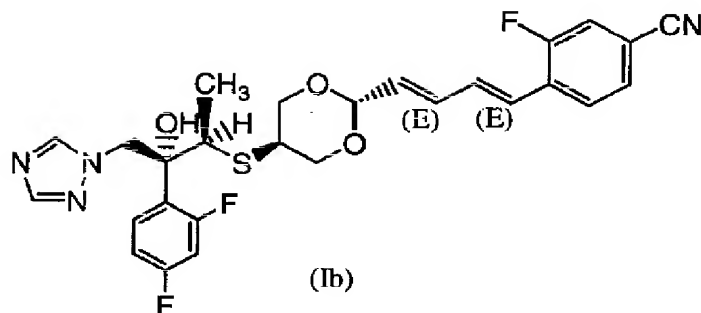
【0129】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2232, 1616, 1499, 1419, 1140。

(実施例4)

(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの製造方法 (モレキュラーシーブスによる脱水による合成)

【0130】

【化14】



実施例1の(2)で得た3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル(760mg, 3.77 mmol)と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(特開平8-333350に記載; 1.36 g (3.77 mmol))を、ジクロロメタン(13 ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸・1水和物(791 mg, 4.16 mmol)を加え、混合物をロータリーエバポレータで濃縮した。残渣にジクロロメタン(13 ml)とモレキュラシーブス4A(13 g)を加え、混合物を室温にて終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、モレキュラシーブスを汙過して除き、汙液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥し、減圧下溶媒を除いた。得ら

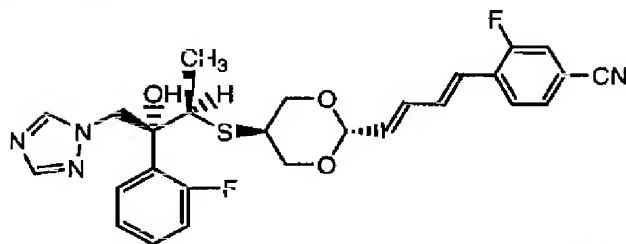
れた油状の残渣を、シリカゲル(20 g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物1.42 g(収率69%)を無定形の固体として得た。各種スペクトルデータは、実施例1-(3)で述べたデータと一致した。

(実施例5)

(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキササン-5-イル]チオ]-2-(2-フルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

【0131】

【化15】



(1)(2R, 3S)-2-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン(Chem. Pharm. Bul 1., 43巻, 441-449頁(1995年)に記載; 0.93 g, 4.0 mmol)とトランス-5-(アセチルチオ)-2-フェニル-1, 3-ジオキササン(特開平8-333350号公報に記載; 1.14 g, 4.8 mmol)をエタノール(15 ml)に溶かし、4.9 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液(0.12 ml, 0.59 mmol)を加えた。混合物を87℃で13時間攪拌した。混合物を冷却後、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル75 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2)混合溶媒で溶出し、(2R, 3R)-2-(2-フルオロフェニル)-3-[[トランス-2-フェニル-1, 3-ジオキササン-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール0.68 g

(収率40%)を非晶質の固体として得た。

【0132】NMR スペクトル(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

: 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.42 (1H, q, J=7 Hz), 3.49 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.75 (2H, t, J=11 Hz), 3.72 (2H, t, J=11 Hz), 4.41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.52 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.89 (1H, d, J=14 Hz), 4.92 (1H, d, J=1 Hz), 5.07 (1H, d, J=14 Hz), 5.49 (1H, s), 6.94-7.03 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.49 (2H, dd, J=7, 2 Hz), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, s)。

【0133】IR スペクトル ν<sub>max</sub> CHCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>: 3131, 1732, 1376, 1140。

【0134】マスペクトル m/z (FAB): 430 (M<sup>+</sup>+1)。

(2)(1)で得た(2R, 3R)-2-(2-フルオロフェニル)-3-[[トランス-2-フェニル-1, 3-ジオキササン-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(13 g, 30.3 mmol)をトルエン(80 ml)に溶かし、1



N 塩酸 (110 ml, 110 mmol) を加え、混合物を2.5時間 50℃に加熱した。水層を分け取り、油層を希塩酸で2回、食塩水で1回、さらに抽出した。水層を合わせ、炭酸水素ナトリウムを少しずつ、二酸化炭素の発泡がなくなるまで注意深く加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これを濾過により集め、少量の酢酸エチルで洗浄して、(2R, 3R)-2-(2-フルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール 5.57 g (収率55%)を淡褐色の固体として得た。

【0135】融点121-123℃。

【0136】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 2.47 (1H, t, J=6 Hz), 2.78 (1H, t, J=6 Hz), 3.24 (1H, quint, J=6 Hz), 3.50 (1H, q, J=7 Hz), 3.7-4.0 (4H, m), 4.92 (1H, d, J=14 Hz), 5.14 (1H, d, J=14 Hz), 5.16 (1H, s), 6.97 (1H, ddd, J=12, 8, 1 Hz), 7.02 (1H, td, J=8, 1 Hz), 7.22 (1H, tdd, J=8, 5, 2 Hz), 7.39 (1H, td, J=8, 2 Hz), 7.765 (1H, s), 7.770 (1H, s)。

【0137】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1513, 1485, 1451, 1275, 1209, 1136, 1072, 1054。

【0138】

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 342 ( $M^+$ +1)。

【0139】

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -78.2° ( $c=1.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

【0140】元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  として計算値: C, 52.77; H, 5.91; N, 12.31。分析値: C, 52.74; H, 5.95; N, 12.24。

(3) (2) で得た (2R, 3R)-2-(2-フルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-2-ブタノール (510.7 mg, 1.50 mmol)、実施例1-(2) で得た3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル (300 mg, 1.5 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1水和物 (283.1 mg, 1.64 mmol) を、実施例1-(3) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル50 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン

(1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物431 mg (収率55%)を無色の非晶質の固体として得た。

【0141】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.19 (3H, d, J=7 Hz), 3.39 (1H, q, J=7 Hz), 3.38-3.45 (1H, m), 3.62 (1H, t, J=11 Hz), 3.65 (1H, t, J=11 Hz), 4.31 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.44 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.87 (1H, d, J=14 Hz), 4.92 (1H, s), 5.04 (1H, d, J=14 Hz), 5.07 (1H, d, J=4 Hz), 5.90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.62 (1H, dd,

J=15, 11 Hz), 6.75 (1H, d, J=15 Hz), 6.98 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.92-7.02 (2H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.58 (1H, t, J=8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, s)。

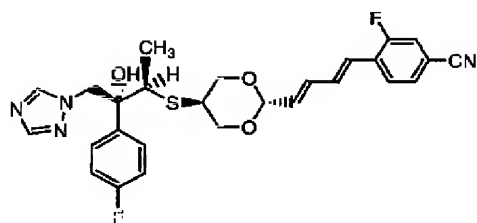
【0142】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3426, 2852, 2231, 1141。

【0143】マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 525 ( $M^+$ +1)。(実施例6)

(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

【0144】

【化16】



(1) トランス-2-フェニル-5-(p-トルエンスルホンルオキシ)-1, 3-ジオキサン (Tetrahedron, 48巻, 5941-5950頁に記載; 30 g, 90 mmol)、チオ酢酸カリウム (15.3 g, 134 mmol)、トルエン (240 ml) 及びN, N-ジメチルアセトアミド (60 ml) の混合物を、100℃で3時間、110-120℃で7時間撹拌した。冷却後、混合物をトルエンと水に分配し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、得られた油状の残留物を、シリカゲル200 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) 混合溶媒で溶出して、粗製のシス-5-(アセチルチオ)-2-フェニル-1, 3-ジオキサンを固体として得た。それを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒より再結晶し、融点94-95℃を有するシス-5-(アセチルチオ)-2-フェニル-1, 3-ジオキサン10.0 g (収率47%)を褐色の針状晶として得た。

【0145】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.39 (3H, s), 3.71 (1H, br s), 4.19 (2H, br d, J=12 Hz), 4.38 (2H, br d, J=12 Hz), 5.55 (1H, s), 7.30-7.42 (3H, m), 7.42-7.55 (2H, m)。

【0146】

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1676, 1402, 1130。

【0147】マスマスペクトル  $m/z$  (EI) : 238 ( $M^+$ ), 237, 178, 107, 105, 43 (100%)。

(2) (2R, 3S)-2-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-[[1H-1, 2, 4-トリアゾール



ル-1-イル)メチル]オキシラン (Chem. Pharm. Bul 1., 43巻, 441-449頁 (1995年) に記載; 2.33 g, 10 mmol) 及び (1) で得たシス-5-(アセチルチオ)-2-フェニル-1, 3-ジオキサン (2.38g, 10 mmol) をエタノール (40 ml) に溶かし、4.8 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (1 ml, 0.59 mmol) を加えた。混合物を80℃で5時間攪拌した。混合物を冷却後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を分け取り、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル50 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で溶出して、(2R, 3R)-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(シス-2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イル)チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール3.1 g (収率72%) を褐色の泡状物として得た。

【0148】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.29 (3H, d, J=7 Hz), 2.97 (1H, m), 3.50 (1H, q, J=7 Hz), 4.26 (1H, d-like, J=12 Hz), 4.36 (1H, dd, J=12, 3 Hz), 4.36 (1H, dd, J=12, 2 Hz), 4.42 (1H, dd, J=12, 3 Hz), 4.56 (1H, s), 4.57 (1H, d, J=14 Hz), 5.10 (1H, d, J=14 Hz), 5.61 (1H, s), 6.89 (2H, t, J=9 Hz), 7.16 (1H, dd, J=9, 5 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.80 (1H, s)。

【0149】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1732, 1605, 1509, 1278, 1135。

【0150】

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 430 ( $M^+$ +1)。

【0151】比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$   $-59.8^\circ$  ( $c=1.29$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

(3) (2) で得た (2R, 3R)-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(シス-2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イル)チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (3.1 g, 7.2 mmol) のメタノール (39 ml) 溶液に12 N 塩酸 (1 ml, 12 mmol) を加え、混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物に注意深く炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性にした後、減圧下メタノールを大部分留去した。残留物を酢酸エチルと食塩水に分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた油状の残留物を、シリカゲル30 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:9) 混合溶媒で溶出して、(2R, 3R)-2-(4-フルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール2.15 g (収率87%) を吸湿性の淡褐色の泡状物として得た。

【0152】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, d, J=7 Hz), 2.6-2.8 (2H, br), 3.16 (1H, quint, J=6 Hz), 3.27 (1H, q, J=7 Hz), 3.6-4.0 (4H, m), 4.66 (1H, d, J=14 Hz), 4.92 (1H, s), 4.94 (1H, d, J=14 Hz), 6.99 (2H, t, J=9 Hz), 7.25 (2H, dd, J=9, 5 Hz), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, s)。

【0153】

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1605, 1510, 1277。

【0154】

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 342 ( $M^+$ +1)。

【0155】

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$   $-26.9^\circ$  ( $c=1.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

(4) (3) で得た (2R, 3R)-2-(4-フルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-2-ブタノール (510.7 mg, 1.50 mmol)、実施例1-(2) で得た3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ベンタジエニル]ベンゾニトリル (301 mg, 1.5 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1水和物 (283 mg, 1.64 mmol) を、実施例1-(3) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物214mg (収率27%) を無色の非晶質の固体として得た。

【0156】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

: 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.13 (1H, q, J=7 Hz), 3.33 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.58 (1H, t, J=11 Hz), 3.60 (1H, t, J=11 Hz), 4.26 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.37 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.52 (1H, d, J=14 Hz), 4.60 (1H, s), 4.98 (1H, d, J=14 Hz), 5.04 (1H, d, J=4 Hz), 5.89 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.60 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.94 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.40 (1H, d, J=8, 1 Hz), 7.58 (1H, t, J=8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, s)。

【0157】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3428, 2231, 1509, 1140。

【0158】

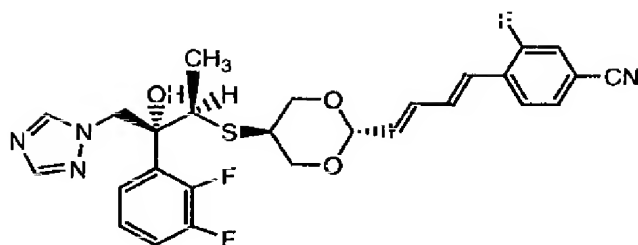
マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 525 ( $M^+$ +1)。

(実施例7)

(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

【0159】

## 【化17】



(1) 1-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンゼン (0.5 g, 2.6 mmol)、金属マグネシウム (0.681 g, 28.0 mmol) 及びテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物を加熱し、Grignard試薬の発生を開始させた。反応が始まった後、混合物を0℃に冷却し、1-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンゼン (4.5 g, 23 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を0.5時間かけて加えた。混合物をさらに室温で1.5時間撹拌した。混合物を-30℃に冷却し、4-[(2R)-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオニル]モルホリン (Chem. Pharm. Bull., 41巻, 1035-1042頁 (1993年) に記載; 4.87 g, 20.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を20分かけて滴下した。混合物を室温にて2時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状の残留物を、シリカゲル75 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 9) 混合溶媒で溶出して、(2R)-2', 3'-ジフルオロ-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオフェノン4.80 g (収率89%) を無色の油状物として得た。

【0160】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.44 ((3/2)H, dd,  $J=7$ , 1 Hz), 1.49 ((3/2)H, dd,  $J=7$ , 1 Hz), 1.49-1.90 (6H, m), 3.33-3.38 ((1/2)H, m), 3.50-3.55 ((1/2)H, m), 3.68-3.74 ((1/2)H, m), 3.87-3.93 ((1/2)H, m), 4.66 ((1/2)H, t,  $J=4$  Hz), 4.75 ((1/2)H, t,  $J=4$  Hz), 4.85 ((1/2)H, qd,  $J=7$ , 2 Hz), 5.10 ((1/2)H, qd,  $J=7$ , 2 Hz), 7.14-7.21 (1H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m)。

【0161】IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1481, 1273。

## 【0162】

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB): 271 ( $M^+$ +1)。

(2) テトラヒドロフラン (40 ml) 中、クロロメチルジメチルイソプロポキシシラン (5.74 g, 34.4 mmol) 及び金属マグネシウム (0.84 g, 34.4 mmol) より (ジメチルイソプロポキシシリル)メチルマグネシウム=クロリドの溶液を調製した。溶液を0℃にて撹拌した中へ、(1)で得た粗製の(2R)-2', 3'-ジフルオロ-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオフェノン (4.65 g; 17.2 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加えた。混合物を室温にて30分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄後濃縮して、粗製の(2S, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-(イソプロポキシジメチルシリル)-3-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-ブタノール (8.1 g) を油状物として得た。

【0163】これをメタノール (40 ml) -テトラヒドロフラン (40 ml) 混合溶媒に溶かし、炭酸水素ナトリウム (1.4 g, 17 mmol) 及び31%過酸化水素水 (16 ml) を加え、混合物を80℃で40分間撹拌した。混合物を冷却後、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄後濃縮して、粗製の(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 2-ブタンジオール (10 g) を油状物として得た。

【0164】これをメタノール (40 ml) に溶かし、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.20 g, 1.05 mmol) を加え、混合物を室温にて1時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲル125 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 1) 混合溶媒で溶出し、(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3-ブタントリオール3.74 g (収率: 定量的) を油状物として得た。

【0165】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.96 (3H, d,  $J=6$  Hz), 3.80 (1H, d,  $J=12$  Hz), 3.94 (1H, s), 4.32 (1H, dd,  $J=12$ , 2 Hz), 4.53 (1H, qd,  $J=6$ , 3 Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.46-7.50 (1H, m)。

【0166】IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3402, 3174, 1481, 1272, 1104。

【0167】マスマスペクトル  $m/z$  (FAB): 219 ( $M^+$ +1)。

(3) (2)で得た(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3-ブタントリオール (3.51 g, 16.1 mmol) をピリジン (18 ml) に溶かし、0℃にてメタンスルホン酸=クロリド (5.71 g, 50.0 mmol) を加え、混合物を0.5時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し

た。有機層を希塩酸及び食塩水で順に洗った。減圧下溶媒を留去し、得られた油状の残留物を、シリカゲル100 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出して、(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-ビス(メタンスルホニルオキシ)-2-ブタノール5.04 g(収率84%)を無色の油状物として得た。

【0168】NMR スペクトル(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (3H, d,  $J=7$  Hz), 2.99 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.41 (1H, s), 4.75 (2H, d,  $J=1$  Hz), 5.31 (1H, q,  $J=7$  Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 7.46-7.50 (1H, m)。

【0169】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3486, 1485, 1350, 1344, 1171。

【0170】

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 375 ( $M^+ + 1$ )。

(4) 水素化ナトリウム(55%鉱油ディスパーション; 1.84 g, 41.1 mmol; ヘキサンで洗浄)をN, N-ジメチルホルムアミド(30 ml)に懸濁させ、0℃にて攪拌している中へ、1H-1, 2, 4-トリアゾール(3.32 g, 48.1 mmol)を加え、混合物を室温にて攪拌した。水素ガスの発生が止んだ後、(3)で得た(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-ビス(メタンスルホニルオキシ)-2-ブタノール(4.50 g, 12.0 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(13 ml)溶液を加え、混合物を70℃にて1.5時間攪拌した。冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、食塩水で1回、順に洗い、減圧下溶媒を留去して油状の残留物を得た。それを、シリカゲル100 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出して、(2R, 3S)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン1.80 g(収率59%)を油状物として得た。

【0171】NMR スペクトル(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.66 (3H, d,  $J=6$  Hz), 3.23 (1H, q,  $J=6$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J=15$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.79 (1H, ddd,  $J=8, 6, 1$  Hz), 6.93 (1H, tdd,  $J=8, 6, 1$  Hz), 7.08 (1H, qd,  $J=8, 1$  Hz), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, s)。

【0172】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3111, 1486, 1273, 1136。

【0173】マスペクトル  $m/z$  (EI) : 251 ( $M^+$ ), 236, 188, 153, 141, 96 (100%)。

(5) (4)で得た(2R, 3S)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン(1.77 g, 7.1 mmol)とトランス-5-(アセチルチオ)-2-フェニル-1, 3-ジオキサン(特開平8-

333350号公報に記載; 2.20 g, 9.2 mmol)をエタノール(20 ml)に溶かし、4.9 N ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.29 ml, 1.4 mmol)を加え、混合物を7時間加熱還流した。混合物を冷却後、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去して粗製の(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-[トランス-2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(3.65 g)を得た。純品は、粗製品の一部(0.28g)をシリカゲル15gを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:5)混合溶媒で溶出して、非晶質の固体(0.21g)として得られた。

【0174】NMR スペクトル(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.39 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.50 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.75 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.77 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.40 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.52 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J=14, 6$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=1$  Hz), 5.49 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.05 (1H, qd,  $J=8, 1$  Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.49 (2H, dd,  $J=7, 3$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, s)。

【0175】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3405, 1480, 1275, 1140, 1075。

【0176】

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 448 ( $M^+ + 1$ )。

(6) (5)で得た粗製の(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-[トランス-2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(3.35g)をトルエン(45 ml)に溶かし、1 N 塩酸(30 ml, 30 mmol)を加え、混合物を6時間50℃に加熱した。水層を分け取り、油層を希塩酸で2回抽出した。水層を合わせ、炭酸水素ナトリウムを少しづつ、二酸化炭素の発泡がなくなるまで注意深く加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を減圧下濃縮して固体の残留物として(2R, 3R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシアセチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールを得た。これを酢酸エチル-ヘキサン(2:1)混合溶媒で洗って濾過により集めた。収量1.54 g((5)よりの通算収率: 61%)。

【0177】NMR スペクトル(400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm : 1.06 (3H, d,  $J=7$  Hz), 2.85 (1H, quint,  $J=6$  Hz), 3.55-3.68 (5H, m), 4.80 (1H, d,  $J=15$  Hz), 4.85 (1H, t,  $J=5$  Hz), 5.04 (1H, t,  $J=5$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=1$  Hz), 6.01 (1H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.23-7.30

(1H, m), 7.62 (1H, s), 8.31 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3238, 1480, 1272, 1206, 1138.

【0178】

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 360 ( $M^+ + 1$ ).

(7) (6) で得た (2R, 3R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - [ [1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ヒドロキシエチル] チオ] - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール (646.3 mg, 1.80 mmol)、実施例 1 - (2) で得た 3 - フルオロ - 4 - [ (1E, 3E) - 5 - オキソ - 1, 3 - ペンタジエニル] ベンゾニトリル (361.8 mg, 1.80 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸・1 水和物 (376.3 mg, 1.98 mmol) を、実施例 1 - (3) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 533.7 mg (収率 55%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.21 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.36 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.43 (1H, tt,  $J=1, 5$  Hz), 3.62 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.64 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.32 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.43 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.85 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.12 (1H, s), 5.90 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.75 (d, 1H,  $J=16$  Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, s)。

【0179】 I R スペクトル  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3406, 2231, 1480, 1275, 1140.

【0180】

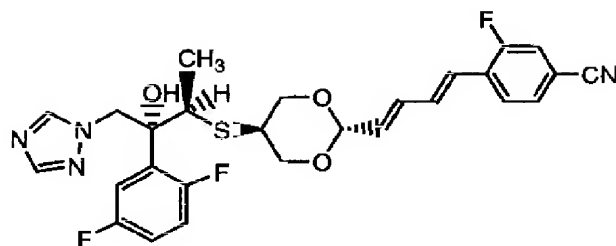
マスペクトル  $m/z$  (FAB): 543 ( $M^+ + 1$ ).

(実施例 8)

(2R, 3R) - 3 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエン - 1 - イル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

【0181】

【化 18】



(1) 1 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロベンゼン (7.04 g, 36.5 mmol) 及び 4 - [ (2R) - 2 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロピオニル] モルホリン (Chem. Pharm. Bull., 41巻, 1035-1042頁 (1993年) に記載; 6.0 g, 25 mmol) を、実施例 7 - (1) と同様な方法で反応させ処理することにより、(2R) - 2', 5' - ジフルオロ - 2 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロピオフェノン 6.50 g (収率 98%) を油状物として得た。

【0182】 NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.43 ((3/2)H, dd,  $J=6, 1$  Hz), 1.48 ((3/2)H, dd,  $J=7, 1$  Hz), 1.50-1.89 (6H, m), 3.36 ((1/2)H, dt,  $J=12, 4$  Hz), 3.53 ((1/2)H, dt,  $J=12, 4$  Hz), 3.73 ((1/2)H, dt,  $J=12, 4$  Hz), 3.90 ((1/2)H,  $J=11, 4$  Hz), 4.66 ((1/2)H, t,  $J=4$  Hz), 4.75 ((1/2)H, t,  $J=4$  Hz), 4.87 ((1/2)H, qd,  $J=7, 1$  Hz), 5.12 ((1/2)H, qd,  $J=7, 2$  Hz), 7.08-7.15 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m)。

【0183】 I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1698, 1491, 1417, 1257.

【0184】

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 271 ( $M^+ + 1$ ).

(2) (1) で得た (2R) - 2', 5' - ジフルオロ - 2 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロピオフェノン (6.40 g; 23.7 mmol) を、実施例 7 - (2) と同様な方法により (ジメチルイソプロポキシシリル) メチルマグネシウム = クロリド (7.90 g, 47.4 mmol) と反応させ、生成物を 31% 過酸化水素水 (2.2 ml)、炭酸水素ナトリウム (1.8 g, 21 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸・1 水和物 (0.3 g, 1.57 mmol) で順に処理することにより、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出して、(2R, 3R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3 - ブタントリオール 4.90 g (収率 95%) を油状物として得た。

【0185】 NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (3H, d,  $J=6$  Hz), 3.77 (1H, d,  $J=11$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=11, 2$  Hz), 4.52 (1H, qd,  $J=6, 3$  Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m)。

【0186】 I R スペクトル  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 1487, 1142, 1065.

## 【0187】

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 219 ( $M^+ + 1$ ).

(3) (2) で得た (2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3-ブタントリオール (4.80 g, 10.1 mmol) を、実施例 7-(3) と同様な方法でメタンスルホニル=クロリド (7.75 g, 67.8 mmol) と反応させ処理することにより、シリカゲル 110 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2~1:1) 混合溶媒で溶出して、(2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1, 3-ビス(メタンスルホニル)-2-ブタノール 7.56 g (収率 92%) を無色の油状物として得た。

【0188】NMR スペクトル (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, d,  $J=6$  Hz), 2.99 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.36 (1H, s), 4.73 (2H, s), 5.32 (1H, q,  $J=7$  Hz), 7.03-7.26 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m).

【0189】IR スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3484, 1492, 1346, 1169.

## 【0190】

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 375 ( $M^+ + 1$ ).

(4) (3) で得た (2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1, 3-ビス(メタンスルホニル)オキシ-2-ブタノール (7.00 g, 18.7 mmol) を、実施例 7-(4) と同様な方法で 1H-1, 2, 4-トリアゾールと反応させ処理することにより、シリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーで精製後、(2R, 3S)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[[1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン 2.65 g (収率 56%) を油状物として得た。

【0191】NMR スペクトル (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.64 (3H, d,  $J=6$  Hz), 3.20 (1H, q,  $J=6$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J=15$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.76-6.81 (1H, m), 6.89-6.96 (1H, m), 6.99 (1H, dt,  $J=9, 4$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s).

【0192】IR スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3110, 1500, 1490, 1184, 1135.

【0193】マスペクトル  $m/z$  (EI): 251 ( $M^+$ ).

(5) (4) で得た (2R, 3S)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[[1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン (2.59 g, 10.3 mmol) 及びトランス-5-(アセチルチオ)-2-フェニル-1, 3-ジオキサソ (特開平 8-333350 号公報に記載; 3.19 g, 13.4 mmol) を、実施例 7-(5) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の (2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-[[トランス-2-フェニル-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (5.36 g) を得た。純品は、粗製品の一部 (0.27

g) をシリカゲル 20 g を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出して、非晶質の固体 (0.36g) として得られた。

【0194】NMR スペクトル (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.38 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.49 (1H, tt,  $J=12, 5$  Hz), 3.75 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.77 (1H, t,  $J=12$  Hz), 4.41 (1H, ddd,  $J=12, 5, 2$  Hz), 4.52 (1H, ddd,  $J=12, 5, 2$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.49 (1H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, dt,  $J=9, 4$  Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s).

【0195】IR スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3405, 1487, 1140, 1074.

## 【0196】

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 448 ( $M^+ + 1$ ).

(6) (5) で得た粗製の (2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-[[トランス-2-フェニル-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (5.0g) を、実施例 7-(6) と同様な方法で塩酸で処理することにより、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーで精製 (メタノール-酢酸エチル (3:100) 混合溶媒で溶出) 後、(2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール 3.17 g ((5) よりの通算収率: 83%) を油状物として得た。

【0197】NMR スペクトル (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.27 (1H, quint,  $J=6$  Hz), 3.50 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.75 (1H, dd,  $J=11, 6$  Hz), 3.78-3.86 (2H, m), 3.96 (1H, dd,  $J=11, 6$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.56 (1H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 7.78 (s, 1H), 7.88 (1H, s).

IR スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3302, 1488, 1047.

## 【0198】

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 360 ( $M^+ + 1$ ).

(7) (6) で得た (2R, 3R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (1.02 g, 2.84 mmol)、実施例 1-(2) で得た 3-フルオロ-4-[[1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル (571.6 mg, 2.84 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1 水和物 (594.5

mg, 3.13 mmol) を、実施例 1-(3) と同様な方法で反応させ処理することにより、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出) で精製後、標記化合物 1.03 g (収率 66%) を無色の非晶質の固体として得た。

【0199】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.20 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.35 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.41 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.62 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.64 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.31 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.43 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.86 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.06-5.08 (2H, m), 5.90 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=16, 10$  Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=10$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s)。

【0200】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3416, 2231, 1487, 1141。

【0201】

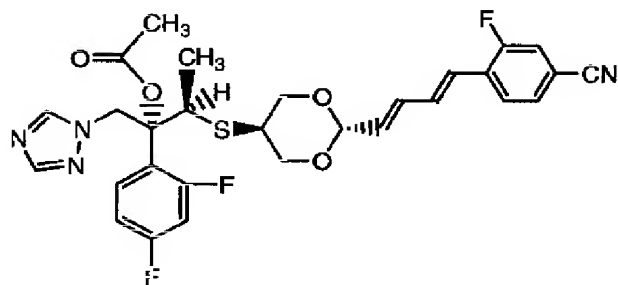
マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 543 ( $M^+ + 1$ )。

(実施例 9)

[(1R, 2R)-2-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル] = アセタート

【0202】

【化 19】



水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 48.0 mg, 1.10 mmol; ヘキサンで洗浄) を、N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に懸濁させ、室温にて攪拌している中へ、実施例 1 又は 4 で得た (2R, 3R)-3-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (543 mg, 1.00 mmol) を加えた。水素ガスの発生が止んだ後、0℃ に冷却し、塩化アセチル (117.8 mg, 1.50 mmol) を加え、混合物を 70℃ にて 28 時間攪拌した。室

温に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、及び食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去して、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2~2:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物と原料化合物 (2R, 3R)-3-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの 7:3 の混合物 226.2 mg を油状物として得た。これを、リサイクル分取 HPLC (JAIGEL-1H (20 mm i.d.  $\times$  600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d.  $\times$  600 mm) を直列につないで使用; 日本分析工業製) に付し、溶媒にクロロホルムを用いて、18 サイクル循環させることにより、標記化合物の純品 120 mg (収率 21%) を非晶質の固体として得た。

【0203】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 2.11 (3H, s), 3.08 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.52 (2H, t,  $J=11$  Hz), 3.92 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.15-4.23 (2H, m), 5.00 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.32 (1H, dd,  $J=15, 3$  Hz), 5.38 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15, 12$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-6.98 (3H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.57 (1H, dt,  $J=8, 4$  Hz), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s)。

【0204】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2231, 1746, 1504, 1141。

【0205】

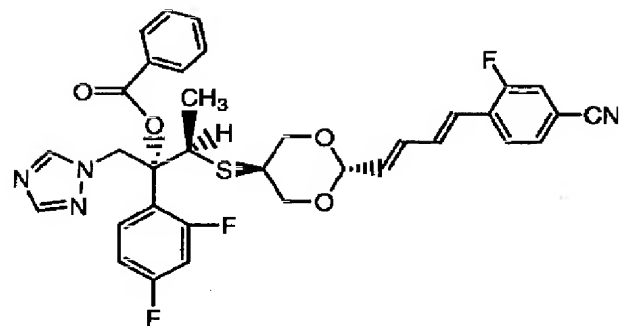
マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 585 ( $M^+ + 1$ )。

(実施例 10)

[(1R, 2R)-2-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル] = ベンゾアート

【0206】

【化 20】



水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 48.0 mg, 1.10 mmol; ヘキサンで洗浄) を、N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁させ、室温にて攪拌している中へ、実施例 1 又は 4 で得た (2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (543.0 mg, 1.00 mmol) を加えた。水素ガスの発生が止んだ後、塩化ベンゾイル (210.9 mg, 1.50 mmol) を加え、混合物を室温にて 6 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、及び食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去して、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 40 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 234.2 mg (収率 36%) を無色非晶質の固体として得た。

【0207】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.47 (3H, dd,  $J=7$ , 2 Hz), 3.08 (1H, m), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.54 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.03 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.18-4.22 (2H, m), 5.01 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.50 (1H, dd,  $J=15$ , 3 Hz), 5.55 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.86 (1H, dd,  $J=15$ , 4 Hz), 6.59 (1H, d,  $J=15$ , 10 Hz), 6.74 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J=10$  Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.94 (2H, d,  $J=8$  Hz)。

【0208】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2231, 1724, 1504, 1276。

【0209】

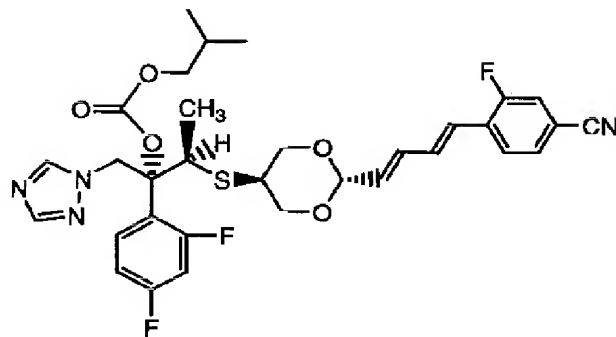
マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 647 ( $M^+ + 1$ )。

(実施例 11)

[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル] = イソブチル = カルボナート

【0210】

【化 21】



水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 48 mg, 1.10 mmol; ヘキサンで洗浄) を、N, N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、0°C にて攪拌している中へ、実施例 1 又は 4 で得た (2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (543 mg, 1.00 mmol) を加え、混合物を室温にて攪拌した。水素ガスの発生が止んだ後、混合物を再び 0°C に冷却し、クロロギ酸イソブチル (204.9 mg, 1.50 mmol) を加え、混合物を室温にて 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、及び食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去して、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 25 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 192.3 mg (収率 30%) を無色の非晶質の固体として得た。

【0211】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (3H, d,  $J=7$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=7$  Hz), 1.34 (3H, dd,  $J=7$ , 2 Hz), 3.05 (1H, tt,  $J=12$ , 5 Hz), 3.49 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.89-3.99 (3H, m), 4.19 (1H, ddd,  $J=12$ , 5, 2 Hz), 4.34 (1H, ddd,  $J=12$ , 5, 2 Hz), 4.97 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.34 (1H, dd,  $J=15$ , 4 Hz), 5.43 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.86 (1H, dd,  $J=15$ , 4 Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15$ , 10 Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=15$ , 10 Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J=10$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.45 (1H, dt,  $J=8$ , 2 Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.95 (1H, s), 7.97 (1H, s)。

【0212】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2231, 1749, 1504, 1141。

【0213】

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 643 ( $M^+ + 1$ )。

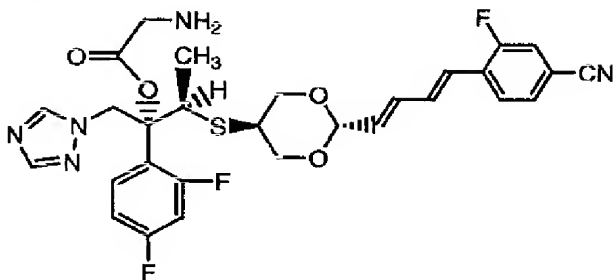
(実施例 12)

[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル] = イソブチル = カルボナート

ル) - 1 - [ ( 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-  
イル) メチル] プロピル] = アミノアセタート

【0214】

【化22】



( 1 ) N-フタロイルグリシン ( 410 mg, 2.0 mmol )  
を、ジクロロメタン ( 10 ml ) に懸濁させ、0℃にて攪拌  
している中へ、塩化オキサリル ( 280 mg, 2.2 mmol ) 及  
び、N, N-ジメチルホルムアミド ( 15  $\mu$ l ) を加え  
た。混合物を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下  
で留去し、残留物を真空ポンプで乾燥することにより、  
粗製の酸塩化物を固体として得た。

【0215】水素化ナトリウム ( 55% 鉱油ディスパー  
ジョン ; 87 mg, 2.00 mmol ; ヘキサンで洗浄 ) を、N, N-  
ジメチルホルムアミド ( 5 ml ) に懸濁させ、0℃にて  
攪拌している中へ、実施例1又は4で得た ( 2R, 3  
R ) - 3 - [ [ トランス-2 - [ ( 1E, 3E ) - 4 -  
( 4-シアノ-2-フルオロフェニル ) - 1, 3-ブタ  
ジエン-1-イル ] - 1, 3-ジオキサン-5-イル ]  
チオ ] - 2 - ( 2, 4-ジフルオロフェニル ) - 1 -  
( 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル ) - 2-  
ブタノール ( 542 mg, 1.00 mmol ) を加えた。混合物を  
室温で40分攪拌した後、再び氷冷し、上で得た粗製の酸  
塩化物を、テトラヒドロフラン ( 4 ml ) に溶解させて  
加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、酢酸エチ  
ルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、  
10%食塩水、飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を減  
圧下留去し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル  
10 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸  
エチル-ヘキサン ( 1 : 1 ) 混合溶媒で溶出し、[ ( 1  
R, 2R ) - 2 - [ [ トランス-2 - [ ( 1E, 3E )  
- 4 - ( 4-シアノ-2-フルオロフェニル ) - 1, 3-  
ブタジエン-1-イル ] - 1, 3-ジオキサン-5-  
イル ] チオ ] - 1 - ( 2, 4-ジフルオロフェニル ) -  
1 - [ ( 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル )  
メチル] プロピル ] = ( 1, 3-ジオキソ-1, 3-ジ  
ヒドロ-2-イソインドリル ) アセタート 187 mg ( 収率  
26% ) を油状物として得た。

【0216】NMR スペクトル ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm  
: 1.37 ( 3H, dd, J=7, 2 Hz ), 2.99 ( 1H, tt, J=11, 5  
Hz ), 3.47 ( 1H, t, J=11 Hz ), 3.48 ( 1H, t, J=11 Hz ),  
3.82 ( 1H, q, J= 7 Hz ), 4.1-4.2 ( 2H, m ), 4.45 ( 1H,

d, J=17 Hz ), 4.57 ( 1H, d, J=17 Hz ), 4.97 ( 1H, d, J=  
4 Hz ), 5.33 ( 1H, d, J=15 Hz ), 5.37 ( 1H, dd, J=15,  
2 Hz ), 5.84 ( 1H, d, J=15, 4 Hz ), 6.58 ( 1H, dd, J=1  
5, 11 Hz ), 6.74 ( 1H, d, J=16 Hz ), 6.8-7.0 ( 2H, m ),  
6.92 ( 1H, dd, J=16, 11 Hz ), 7.33 ( 1H, dd, J=10, 2  
Hz ), 7.35-7.45 ( 2H, m ), 7.57 ( 1H, t, J=8 Hz ), 7.7  
7 ( 2H, dd, J=6, 3 Hz ), 7.91 ( 2H, dd, J=6, 3 Hz ), 7.  
99 ( 1H, s ), 8.12 ( 1H, s )。

【0217】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  ( KBr )  $\text{cm}^{-1}$  : 2233,  
1726, 1504, 1417。

【0218】

マスペクトル  $m/z$  ( FAB ) : 730 (  $M^+$  +1 )。

【0219】比旋光度  $[\alpha]_D^{25} +5.5^\circ$  (  $c=1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$  )。

( 2 ) ( 1 ) で得た [ ( 1R, 2R ) - 2 - [ [ トラン  
ス-2 - [ ( 1E, 3E ) - 4 - ( 4-シアノ-2-フル  
オロフェニル ) - 1, 3-ブタジエン-1-イル ] -  
1, 3-ジオキサン-5-イル ] チオ ] - 1 - ( 2, 4-  
ジフルオロフェニル ) - 1 - [ ( 1H-1, 2, 4-  
トリアゾール-1-イル ) メチル] プロピル ] = ( 1,  
3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドリ  
ル ) アセタート ( 180 mg, 0.25 mmol ) のジクロロメタ  
ン溶液 ( 5 ml ) に、氷冷下、メチルヒドラジン ( 104 m  
g, 2.22 mmol ) を加えた。室温にて5時間攪拌した後、  
混合物を濃縮し、残留物を真空ポンプで吸引した。更に  
残留物にジクロロメタンを加え濃縮、吸引を行った。残  
留物をジクロロメタンに溶解し12時間放置した後、混合  
物を濃縮し、シリカゲル5 g を用いるカラムクロマトグ  
ラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール ( 9 : 1 ) 混  
合溶媒で溶出して、標記化合物 126 mg ( 収率 85% ) を淡  
黄色の非晶質の固体として得た。

【0220】NMR スペクトル ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm  
: 1.35 ( 3H, dd, J=7, 2 Hz ), 3.04 ( 1H, tt, J=11, 5  
Hz ), 3.4-3.5 ( 4H, m ), 3.90 ( 1H, q, J=7 Hz ), 4.1-4.  
3 ( 2H, m ), 5.00 ( 1H, d, J=4 Hz ), 5.36 ( 1H, d, J=15  
Hz ), 5.38 ( 1H, dd, J=15, 2 Hz ), 5.85 ( 1H, dd, J=1  
5, 4 Hz ), 6.59 ( 1H, dd, J=15, 10 Hz ), 6.74 ( 1H, d,  
J=16 Hz ), 6.80-6.95 ( 3H, m ), 7.3-7.4 ( 2H, m ), 7.4  
0 ( 1H, dd, J=8, 1 Hz ), 7.57 ( 1H, t, J=8 Hz ), 7.91  
( 1H, s ), 7.92 ( 1H, s )。

【0221】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233,  
1748, 1615, 1504, 1276, 1140。

【0222】

マスペクトル  $m/z$  ( FAB ) : 600 (  $M^+$  +1 )。

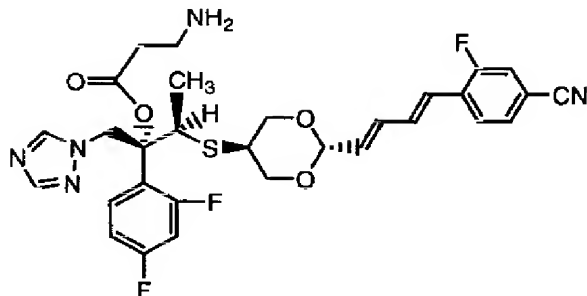
【0223】

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} +14.6^\circ$  (  $c=0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$  )。( 実  
施例13 )

[ ( 1R, 2R ) - 2 - [ [ トランス-2 - [ ( 1E,  
3E ) - 4 - ( 4-シアノ-2-フルオロフェニル ) -  
1, 3-ブタジエン-1-イル ] - 1, 3-ジオキサン



ー5-イル]チオ]ー1-(2,4-ジフルオロフェニル)ー1-[ (1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル]=3-アミノプロピオナート  
【0224】  
【化23】



(1) N-フタロイル-β-アラニン (J. Agric. Food Chem., 47巻, 1276-1284頁 (1999年) に記載; 438.4 mg, 2.0 mmol) を、ジクロロメタン (3 ml) に懸濁させ攪拌している中へ、塩化オキサリル (280 mg, 2.2 mmol) 及び、N, N-ジメチルホルムアミド (15 μl) を加えた。混合物を室温にて40分攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物を真空ポンプで乾燥することにより、粗製の酸塩化物を固体として得た。

【0225】水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 48 mg, 1.10 mmol; ヘキサンで洗浄) を、N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に懸濁させ、0℃にて攪拌している中へ、実施例1又は4で得た (2R, 3R)-3-[ [トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]ー2-(2, 4-ジフルオロフェニル)ー1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (543 mg, 1.00 mmol) を加えた。混合物を室温で20分攪拌した後、再び氷冷し、上で得た粗製の酸塩化物を、テトラヒドロフラン (4 ml) に溶解させて加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、有機層を減圧下で濃縮し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル40 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出し、[(1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]ー1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ー1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル]=3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドリル)プロピオナート100 mg (収率 13%) を油状物として得た。

【0226】NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm  
: 1.33 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.82 (1H, td, J=7, 1 H

z), 2.92 (1H, t, J=7 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.85 (1H, q, J=7 Hz), 3.94-4.00 (2H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=4 Hz), 5.31 (1H, d, J=15 Hz), 5.35 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.77-6.85 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.29-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.71-7.75 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.97 (1H, s)。 (2) (1) で得た

[(1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]ー1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ー1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル]=3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドリル)プロピオナート (100 mg, 0.13 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 ml) に、氷冷下、メチルヒドラジン (222.7 mg, 4.83 mmol) を加えた。混合物を室温にて20時間攪拌した後濃縮し、残留物を真空ポンプで吸引した。更に残留物にジクロロメタンを加え、濃縮、吸引を行った。残留物をジクロロメタンに溶解し、12時間放置した後、混合物を濃縮し、シリカゲル15 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (9:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物41.5 mg (収率50%) を淡黄色の非晶質の固体として得た。

【0227】NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm  
: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.01-3.08 (3H, m), 3.51 (2H, t, J=11 Hz), 3.87 (1H, q, J=7 Hz), 4.16-4.23 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.37 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-6.92 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.35-7.41 (2H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.11 (1H, s)。

【0228】IR スペクトル ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2232, 1504, 1141, 1050。

【0229】

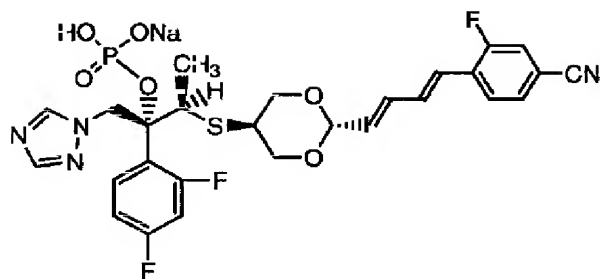
マスマスペクトル m/z (FAB): 614 (M<sup>+</sup>+1)。

(実施例14)

リン酸モノ [(1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]ー1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ー1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル] エステルモノナトリウム塩

【0230】

【化24】



(1) 実施例1又は4で得た(2R, 3R)-3-[ [トランス-2-[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(570 mg, 1.00 mmol)とテトラゾール(350 mg, 5.00 mmol)をアセトニトリル-ジクロロメタン(1:1)混合溶媒(4 ml)に懸濁し、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン(Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁(1989年)に記載; 490 mg, 2.00 mmol)を加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた油状物を、シリカゲル15 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出し、亜リン酸ジアリル[ (1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル] エステル609 mg (収率89%)を無色油状物として得た。

【0231】NMR スペクトル(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.29 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.25 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.60-3.70 (3H, m), 4.30-4.60 (6H, m), 4.95 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.20-5.30 (2H, m), 5.30-5.40 (3H, m), 5.89 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.90-6.10 (2H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 6.75 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=16, 10$  Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.19 (1H, s)。

【0232】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233, 1732, 1616, 1501。

【0233】

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 687 ( $M^+ + 1$ )。

(2) (1) で得た亜リン酸ジアリル[ (1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-

[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル] エステル(530 mg, 0.772 mmol)をジクロロメタン(3 ml)に溶解し、0°Cでtert-ブチルヒドロペルオキシド(約5 M ノナン溶液、0.42 ml)を加え、混合物を同温で1時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、混合物を室温でさらに1時間攪拌した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲル15 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1~4:1)混合溶媒で溶出し、リン酸ジアリル[ (1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル] エステル447 mg (収率82%)を粘稠な無色固体として得た。

【0234】NMR スペクトル(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.29 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.18 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.63 (2H, td,  $J=11, 2$  Hz), 3.79 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.28 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.38 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.45-4.60 (2H, m), 4.66 (2H, m), 5.05 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.27 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.31 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.34 (1H, br d,  $J=17$  Hz), 5.43 (1H, br d,  $J=17$  Hz), 5.72 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.88 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.85-6.05 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.94 (1H, dd,  $J=16, 11$  Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.40 (1H, s)。

【0235】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2231, 1616, 1504, 1420。

【0236】

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 703 ( $M^+ + 1$ )。

(3) 実施例1又は4で得た(2R, 3R)-3-[ [トランス-2-[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(860 mg, 1.52 mmol)と水素化ナトリウム(40 mg, 1.67 mmol)をジメチルホルムアミド(5 ml)に懸濁させ、室温で10分攪拌した。得られた茶色の反応液にジアリルホスホリルクロリド(Tetrahedron Lett., 28巻, 2259頁(1987年)に記載; 300 mg, 1.53 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物を(2)に記載した方法

と同様な方法で処理することにより、リン酸ジアリル [(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル]エステル204mg(収率19%)を粘稠な無色固体として得た。NMR スペクトル、IR スペクトルおよびマススペクトルは(2)で得られたものと一致した。

(4)(2)又は(3)で得たリン酸ジアリル [(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル]エステル(185 mg, 0.263 mmol)をジクロロメタン(1.5 ml)に溶解し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (1 mg)と水素化トリブチルスズ(192 mg, 0.66 mmol)を0℃で加え、混合物を室温で15分間攪拌した。反応液にヘキサンを加えることにより不溶物を析出させた。上澄を静かに取除いた後、残渣をメタノール(5 ml)に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約 3 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をメタノールに溶解し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をCosmosil 75C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 20 ml)を用いる逆相クロマトグラフィーに付し、メタノール-水(3:2)混合溶媒で溶出した。集めたフラクションを濃縮し凍結乾燥して標記目的物76 mg (収率45%)を無色固体として得た。

【0237】NMR スペクトル (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7 Hz), 2.89 (1H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.74 (1H, q, J=7 Hz), 3.97 (1H, m), 4.14 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=6 Hz), 5.09 (1H, d, J=15 Hz), 5.39 (1H, d, J=15 Hz), 5.73 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.52 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=16 Hz), 6.95 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.69 (1H, s)。

【0238】IR スペクトル ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3417, 2232, 1616, 1498, 1418。

【0239】

マススペクトル m/z (FAB) : 645 (M<sup>+</sup>+1)。

(試験例1)

In vitro 抗真菌活性測定

被験化合物の抗真菌活性は、次の方法で測定した最小発育阻止濃度 (MICs) によって評価された。

【0240】カンジダ属についての測定方法 : MICs は微量液体希釈法により測定した。被験化合物はジメチル

スルホキシド(DMSO)に溶解した。各化合物の2倍段階希釈はDMSOで行い、最終的な希釈は0.165 M 3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS) で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で行った。DMSO の最終濃度は1%を超えなかった。接種真菌は生理食塩水中に懸濁させ、最終的に  $5.0 \times 10^2$  乃至  $2.5 \times 10^3$  cells/ml になるように0.165 M 3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS) で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で調製した。マイクロプレートの各穴中で菌液100μlと希釈化合物溶液100μlを混合し、35℃で24乃至72時間培養した。化合物を含まないコントロール穴において明らかな増殖が認められた時点で、化合物の MICs を測定した。MICs はコントロールに比べて少なくとも80%の増殖阻止を生じる最小化合物濃度とした。

【0241】クリプトコッカスネオフォルマンسについての測定方法 : MICs は微量液体希釈法により測定した。被験化合物はDMSOに溶解した。各化合物の2倍段階希釈はDMSOで行い、最終的な希釈は0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された yeast nitrogen base 培地で行った。DMSO の最終濃度は1%を超えなかった。接種真菌は生理食塩水中に懸濁させ、最終的に  $5.0 \times 10^3$  乃至  $2.5 \times 10^4$  cells/ml になるように0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された yeast nitrogen base 培地で調製した。マイクロプレートの各穴中で菌液100μlと希釈化合物溶液100μlを混合し、35℃で48乃至72時間培養した。化合物を含まないコントロール穴において明らかな増殖が認められた時点で、化合物の MICs を測定した。MICs はコントロールに比べて少なくとも50%の増殖阻止を生じる最小化合物濃度とした。増殖阻止の測定には、波長485nmにおける吸光度を利用した。

【0242】アスペルギルス属についての測定方法 : MICs は微量液体希釈法により測定した。被験化合物はDMSOに溶解した。各化合物の2倍段階希釈はDMSOで行い、最終的な希釈は0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で行った。DMSO の最終濃度は1%を超えなかった。接種真菌は生理食塩水中に懸濁させ、最終的に約  $1.0 \times 10^4$  cells/ml になるように0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で調製した。マイクロプレートの各穴中で菌液100μlと希釈化合物溶液100μlを混合し、30℃で24乃至72時間培養した。化合物を含まないコントロール穴において明らかな増殖が認められた時点で、化合物の MICs を測定した。MICs はコントロールに比べて少なくとも80%の増殖阻止を生じる最小化合物濃度とした。

【0243】化合物のMIC値が小さいほど抗真菌活性は強い。

【0244】本発明の化合物(Ib)と、特開平8-333350号公報に開示された化合物である比較化合物(A)及び比較化合物(B)とを比較した結果を表1に示す。

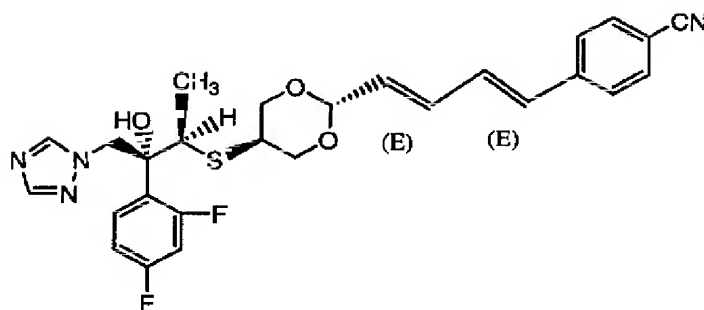
表1 In vitro抗真菌活性

化合物 <sup>a)</sup>	MIC値 (μg/ml)				
	C.a. (1) <sup>b)</sup>	C.a. (2) <sup>c)</sup>	C.a. (3) <sup>d)</sup>	C.n. <sup>e)</sup>	A.f. <sup>f)</sup>
化合物 (Ib)	0.25	≤0.008	0.063	≤0.008	0.031
比較化合物 (A)	0.5-1	0.016	0.125-0.25	0.016	0.031
比較化合物 (B)	0.5	0.031-0.063	0.125-0.25	≤0.008	0.125

a) 比較化合物A及び化合物Bは、下記の式で表される。

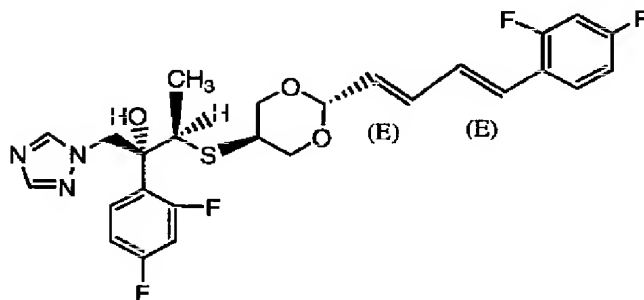
(化合物A)  
【0245】

【化25】



(化合物B)  
【0246】

【化26】



b)乃至f)の被検菌は、下記の通りである。

- b) C.a. (1) : *Candida albicans* ATCC 64550.  
 c) C.a. (2) : *Candida albicans* TIMM 3164.  
 d) C.a. (3) : *Candida albicans* TIMM 3165.  
 e) C.n. : *Cryptococcus neoformans* TIMM 0362.  
 f) A.f. : *Aspergillus fumigatus* SANK 10569.  
 (以下同じ。)

本発明の化合物 (Ib) は、特開平8-333350号公報に記載された比較化合物 (A) 及び比較化合物 (B) に比べて同等以上の優れたin vitro抗真菌活性を示した。

(試験例2)

酸安定性試験

化合物の酸に対する安定性は、次の方法で測定した酸性溶液中での半減期( $t_{1/2}$ )によって評価した。

【0247】被験化合物のアセトニトリル溶液(濃度：

167 μg/ml) 300 μlに、0.01N塩酸(pH 2.0) 700 μlを加え、混合物を37℃でインキュベートした。(各化合物の初濃度は50 μg/mlであり、アセトニトリル含量は30%である。)一定時間毎に反応液より少量のサンプルを採取し、サンプルの反応を水酸化ナトリウム水溶液で中和することにより停止し、各化合物の溶液中の残存率をHPLC法より定量した。

【0248】0.01 mol/L HCl中での半減期 $t_{1/2}$ は、溶液中の残存率の片対数回帰分析により求めた消失速度定数 $k_{deg}$ を用いて次の式により求めた。

【0249】 $t_{1/2} = (\ln 2) / k_{deg}$

化合物の $t_{1/2}$ 値が大きいくほど酸安定性は高い。

【0250】化合物 (Ib) と、比較化合物 (A) 及び比較化合物 (B) 並びに特開平11-80135号公報に開示された化合物である比較化合物 (C) とを比較した結果を表2に示す。

表2 酸性溶液中での安定性

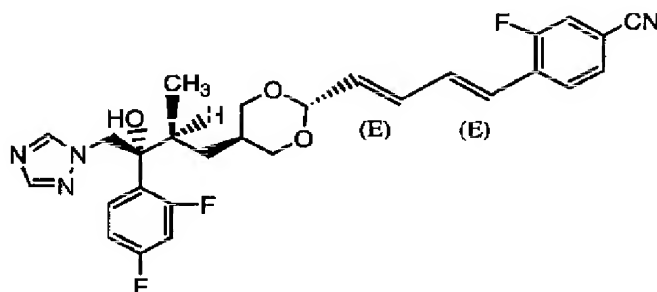
化合物	$t_{1/2}$ (min)
化合物 ( Ib )	6.40
化合物 ( A )	3.12
化合物 ( B )	1.54
化合物 ( C ) <sup>g)</sup>	2.42

g) 比較化合物Cは、下記の式で表される。

( 化合物 C )

【化 27】

【 0251 】



本発明の化合物 ( Ib ) は、特開平 8-333350 号公報及び特開平 11-80135 号公報に記載された比較化合物 ( A )、比較化合物 ( B ) 及び比較化合物 ( C ) に比べて優れた酸安定性を示した。

( 試験例 3 ) 化合物の経口吸収性は、次の方法で測定した生物学的利用率 ( BA ) によって評価した。

【 0252 】一晩絶食した SD 系ラット ( 7 週令 ) に、被験化合物のポリエチレングリコール 400 ( PEG 400 ) 溶液を、経口 ( 4 例 ) 又は尾静脈内 ( 3 例 ) 投与した。被験化合物の経口投与量は、ラットの体重 1 kg 当たり 20 mg。両投与経路とも、PEG 400 の使用量はラットの体重 1 kg 当たり 1 ml。被験化合物の尾静脈内投与量は、ラット

表 3 生物学的利用率

化合物	BA (%)
化合物 ( Ib )	123
化合物 ( A )	50.7
化合物 ( B )	6.24
化合物 ( C )	57.8

本発明の化合物 ( Ib ) は、特開平 8-333350 号公報及び特開平 11-80135 号公報に記載された比較化合物 ( A )、比較化合物 ( B ) 及び比較化合物 ( C ) に比べて優れた経口吸収性を示した。

【 0255 】比較化合物 ( B ) は、特開平 8-333350 号公報の実施例 27 記載の方法により合成した。また、比較化合物 ( A ) 及び比較化合物 ( C ) は以下の方法により製造した。

( 製造例 1 )

の体重 1 kg 当たり 2 mg。経口投与後 48 時間目までの被験化合物の血漿中濃度-時間曲線下面積 (  $AUC_{p.o.}(0-48h)$  ) と、尾静脈内投与後の 0 から無限大時間まで外挿した血中濃度の積分値 (  $AUC_{i.v.}(0-\infty)$  ) とを用いて、下式により BA 値を算出した。

【 0253 】  $BA(\%) = \{ [ (AUC_{p.o.}(0-48h)) / (投与量_{p.o.}) ] / [ (AUC_{i.v.}(0-\infty)) / (投与量_{i.v.}) ] \} \times 100$

化合物の BA 値が大きいほど経口吸収性は高い。

【 0254 】本発明の化合物 ( Ib ) と、比較化合物 ( A )、比較化合物 ( B ) 及び比較化合物 ( C ) とを比較した結果を表 3 に示す。

( 2R, 3R )-3- [ [トランス-2- [ ( 1E, 3E )-4- ( 4-シアノフェニル )-1, 3-ブタジエン-1-イル ]-1, 3-ジオキサソ-5-イル ] チオ ]-2- ( 2, 4-ジフルオロフェニル )-1- ( 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル )-2-ブタノール ( 比較化合物 ( A ) )

( 1 ) 市販の 4-ホルミルベンズニトリル ( 13.1 g, 99 mmol ) と Tetrahedron Lett., 1971 年, 493 頁に記載された (トリフェニルホスホラニリデン) クロトンアル

デヒド (40 g, 120 mmol) をジクロロメタン (200 ml) に溶かし、混合物を室温にて終夜撹拌した。混合物を真空にて濃縮し、残った固形物をシリカゲル (250 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルにて溶出される分画を集めて濃縮した。この残留物は、目的物の幾何異性体を含んでいた。次にこの残留物をトルエン (150 ml) に溶かし、溶液にタングステンランプ (300 W) の光を12時間照射しながら還流させた。真空にて溶液を濃縮し、残った油状物をシリカゲル (1.2 kg) を用いたカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-トルエン (1 : 9) 混合溶媒にて溶出される分画を集めて濃縮し、生じた結晶を濾過により集め、4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル 3.46 g (収率19%) を淡褐色針状結晶として得た。

【0256】融点147-150℃。

【0257】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.36 (1H, dd, J=15, 8 Hz), 7.00 (1H, d, J=16 Hz), 7.09 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.27 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.59 (2H, d, J=8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 9.67 (1H, d, J=8 Hz)。

【0258】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2226, 1683, 1670, 1626。

【0259】マスペクトル  $m/z$  (EI) : 183 ( $M^+$ , 100%), 154, 140, 127, 115。

【0260】元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$  として計算値: C, 78.67; H, 4.95; N, 7.65。分析値: C, 78.56; H, 5.05; N, 7.62。

(2) (1) で得た 4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル (240 mg, 1.31 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (特開平8-333350号公報に記載; 392 mg, 1.09 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (249 mg, 1.31 mmol)、ジクロロメタン (16 ml) およびモレキュラーシーブス 4A (3.9 g) の混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、固形物を濾過により除き、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲル (15 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 混合溶媒にて溶出し、標記化合物 465 mg (収率81%) を固体として得た。結晶性の標品は、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶することにより得られた。

【0261】融点147-149℃。

【0262】NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.19 (3H, d, J=7 Hz), 3.33 (1H, q, J=7 Hz), 3.40 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.62 (1H, t, J=11 Hz), 3.

64 (1H, t, J=11 Hz), 4.31 (1H, ddd, J= 11, 5, 2 Hz), 4.43 (1H, ddd, J= 11, 5, 2 Hz), 4.83 (1H, d, J= 14 Hz), 5.00 (1H, s), 5.03 (1H, d, J=14 Hz), 5.06 (1H, d, J=4 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.61 (1H, J=15 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.87 (1H, dt, J=15, 10 Hz), 7.35 (1H, td, J=8, 7 Hz), 7.48 (2H, d, J=8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8 Hz), 7.79 (2H, s)。

【0263】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2225, 1617, 1603, 1500, 1140。

【0264】

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 525 ( $M^+$ +1)。

【0265】

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -73.4° (c=1.30,  $\text{CHCl}_3$ )。

【0266】元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  として計算値: C, 61.82; H, 5.00; N, 10.68。分析値: C, 62.00; H, 5.01; N, 10.56。

(製造例2)

(2R, 3S)-4-[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサノ-5-イル]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (比較化合物(C))

実施例1-(3)と同様にして、実施例1-(2)で得た3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル (708 mg, 3.51 mmol) と (4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサンジオール (特開平11-80135号公報に記載; 1000 mg, 2.93 mmol) を反応させた。粗抽出物をシリカゲル (20 g) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 1.18 g (収率77%) を淡黄色の非晶質の固体として得た。

【0267】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83 (3H, d, J=7 Hz), 1.09 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 4.11 (1H, ddd, J= 11, 5, 2 Hz), 4.23 (1H, ddd, J= 11, 5, 2 Hz), 4.48 (1H, d, J=14 Hz), 4.86 (1H, s), 4.94 (1H, d, J=14 Hz), 5.03 (1H, d, J=4 Hz), 5.91 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.61 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.65-6.80 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s)。

【0268】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2231, 1615, 1499, 1141。

【0269】マスペクトル  $m/z$  (EI) : 524 ( $M^+$ , 100

%), 368, 224。

【0270】

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} -66^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。 (製剤例1)

ハードカプセル剤

粉末状の化合物 (I b)	100 mg
ラクトース	150 mg
セルロース	50 mg
ステアリン酸マグネシウム	6 mg
	306 mg

(製剤例2)

ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、化合物 (I b) の混合物を調製し、ゼラチン中に注入して、100 mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得て、洗浄後、乾燥する。

(製剤例3)

錠剤

常法に従って、下記組成の錠剤を製造する。

【0272】

化合物 (I b)	100 mg
コロイド性二酸化珪素	0.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
微結晶性セルロース	275 mg
デンプン	11 mg
ラクトース	98.8 mg
	490 mg

尚、所望により、剤皮を塗布することができる。

【0273】

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、下記組成の化合物を充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

【0271】

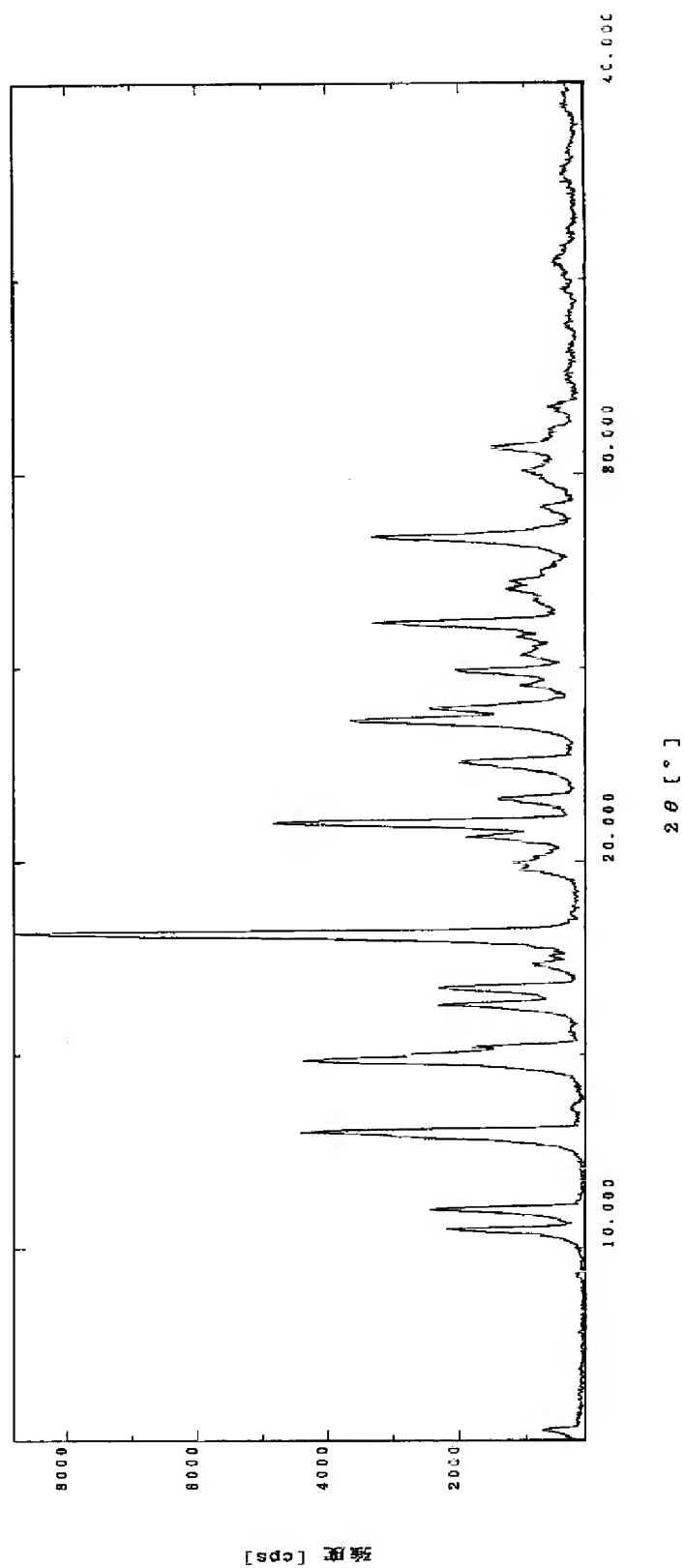
【発明の効果】以上より、化合物 (I) 及びその薬理上許容される塩は、特開平8-333350号公報に記載された化合物及び特開平11-80135号公報に記載された化合物と比べて優れたin vitro抗真菌活性、酸安定性、経口吸収性を示し、又、併せて優れたin vivo抗真菌活性を有し、毒性も低いため、より優れた抗真菌症の治療剤及び予防剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、実施例2で得た化合物の結晶について、銅のK $\alpha$ 線の照射下で得られる粉末X線回折パターンである。なお、粉末X線回折パターンの縦軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度を2 $\theta$ の値で示す。

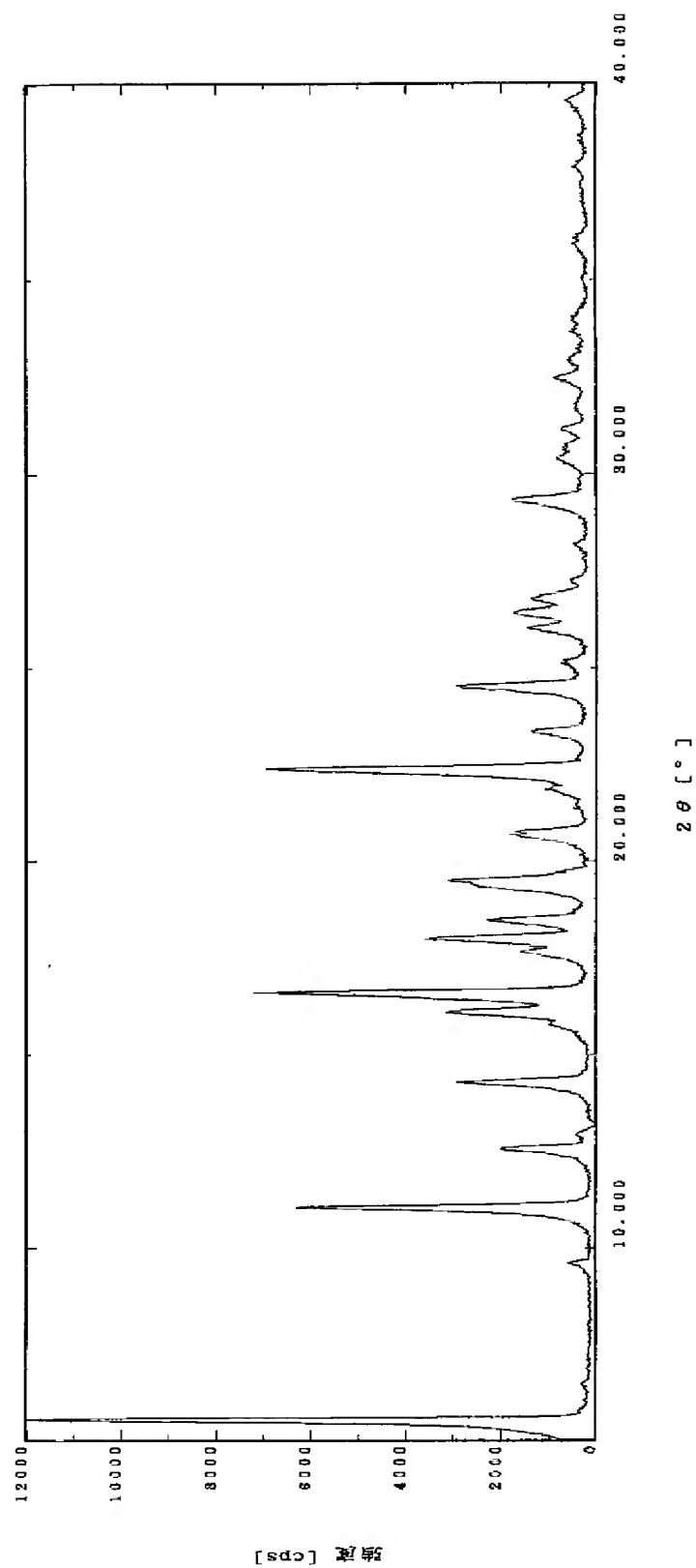
【図2】図2は、実施例3で得た化合物の結晶について、銅のK $\alpha$ 線の照射下で得られる粉末X線回折パターンである。なお、粉末X線回折パターンの縦軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度を2 $\theta$ の値で示す。

【図1】





【図2】



【手続補正書】

【提出日】平成13年8月31日(2001. 8. 31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】(2R, 3R)-3-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエン-1-イル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール又はその薬理上許容される塩。

---

フロントページの続き

(72)発明者 森 誠  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 内田 琢也  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 大屋 哲  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 中川 明彦  
東京都中央区銀座2丁目7番12号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC82 DD41 EE01  
4C086 AA03 BC60 GA02 GA07 GA15  
GA16 NA14 ZB35